

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-99007

(P2005-99007A)

(43) 公開日 平成17年4月14日 (2005.4.14)

(51) Int. Cl. ⁷

F I

テーマコード (参考)

GO 1 N 21/41

GO 1 N 21/41

Z

2 GO 5 9

GO 1 N 21/01

GO 1 N 21/01

C

GO 1 N 21/27

GO 1 N 21/27

Z

GO 1 N 21/39

GO 1 N 21/39

GO 2 B 1/02

GO 2 B 1/02

審査請求 未請求 請求項の数 31 O L (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-247468 (P2004-247468)

(22) 出願日 平成16年8月26日 (2004.8.26)

(31) 優先権主張番号 特願2003-302520 (P2003-302520)

(32) 優先日 平成15年8月27日 (2003.8.27)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(31) 優先権主張番号 特願2003-303115 (P2003-303115)

(32) 優先日 平成15年8月27日 (2003.8.27)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000001007

キヤノン株式会社

東京都大田区下丸子3丁目30番2号

(74) 代理人 100123788

弁理士 宮崎 昭夫

(74) 代理人 100106297

弁理士 伊藤 克博

(74) 代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(72) 発明者 岡本 康平

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キ

ヤノン株式会社内

(72) 発明者 杉田 充朗

東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キ

ヤノン株式会社内

最終頁に続く

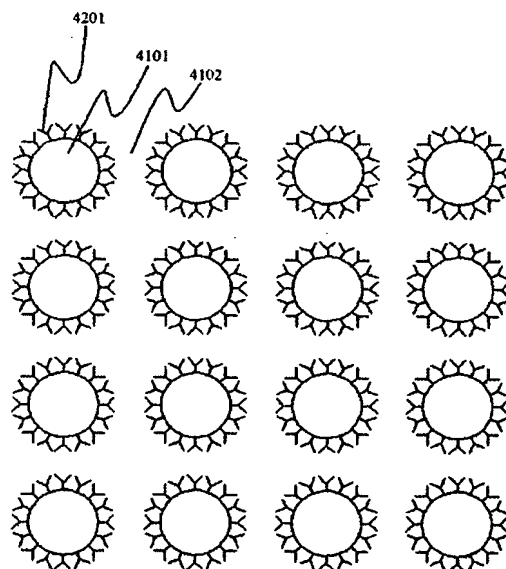
(54) 【発明の名称】 センサ

(57) 【要約】

【課題】 流体中の標的物質を検出する。

【解決手段】 流体中に存在する標的物質を検出する装置であって、標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす周期構造体と、該周期構造体に電磁波を照射する手段と、該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段とを有することを特徴とする装置。

【選択図】 図4



【特許請求の範囲】**【請求項1】**

流体中に存在する標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす周期構造体と、
該周期構造体に電磁波を照射する手段と、
該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段と
を有することを特徴とする装置。

【請求項2】

標的物質と選択的に結合する結合物質が固体部分の表面に配置されており、標的物質が結合物質と結合したことによる屈折率の周期分布の変化を検出する請求項1に記載の装置。

【請求項3】

前記周期構造体が、屈折率の周期分布に依存する特定の波長帯の電磁波を透過させない周期構造体である請求項1に記載の装置。

【請求項4】

前記電磁波を照射する手段が前記波長帯のバンド端近傍の波長の電磁波を照射し、前記検出手段が出射される電磁波の強度を測定する請求項3に記載の装置。

【請求項5】

前記周期構造体が、空部分と固体部分の規則配列に欠陥を設けて電磁波を透過しない前記波長帯中に電磁波の透過する波長域を形成した周期構造体であり、前記電磁波を照射する手段が該波長域の電磁波を該周期構造体に照射し、前記検出手段が該周期構造体から出射される該波長域の電磁波を測定する請求項3に記載の装置。

【請求項6】

前記周期構造体の温度を制御するための温度制御手段を更に有することを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項7】

前記電磁波の偏波を制御するための偏波制御手段を更に備えることを特徴とする請求項1に記載の装置。

【請求項8】

前記周期構造体に照射される電磁波が連続する波長成分を持ち、前記検出手段が該周期構造体から出射される電磁波のスペクトルを測定する請求項1に記載の装置。

【請求項9】

前記周期構造体に照射される電磁波がコリメート手段を経て照射された電磁波であり、前記検出手段が該電磁波の進行方向を測定する請求項1に記載の装置。

【請求項10】

前記電磁波を照射する手段から照射される電磁波を前記周期構造体の所定位置に所定角度で入射するためのアライメント手段と、前記周期構造体から出射された電磁波を前記検出手段に導くためのアライメント手段とをさらに有する請求項1に記載の装置。

【請求項11】

前記周期構造体の固体部分が柱状の構造体であり、空部分が該構造体の間隙である請求項1に記載の装置。

【請求項12】

前記周期構造体の固体部分が連続体であり、空部分が該連続体を貫通する孔である請求項1に記載の装置。

【請求項13】

流体中の標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体を流すための流路と、

前記流路の少なくとも一部に配置され、標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす周期構造体と、

該周期構造体に電磁波を照射する手段と、

該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段と

を有することを特徴とする装置。

【請求項14】

該周期構造体が流路に交差する方向に屈折率の周期分布を持ち、該方向に電磁波が照射される請求項13に記載の装置。

【請求項15】

該周期構造体が流路に平行な方向に屈折率の周期分布を持ち、該方向に電磁波が照射される請求項13に記載の装置。

【請求項16】

該周期構造体が固体部分である柱状の構造体を、間隙を空けて規則配置した2次元の周期構造体であり、周期構造の面が流路に平行に配置されている請求項13に記載の装置。

【請求項17】

該周期構造体が、固体部分である連続体と、該連続体を貫通する規則的に配列した孔とを有する2次元の周期構造体であり、孔が流路に平行に配置されている請求項13に記載の装置。

【請求項18】

流体中の複数の標的物質を検出する装置であって、

前記複数の標的物質を含む流体を流すための流路と、

前記流路の少なくとも一部に配置され、標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす複数の周期構造体と、

前記周期構造体に電磁波を照射するための電磁波照射手段と、

該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段と

を有することを特徴とする装置。

【請求項19】

前記周期構造体が、屈折率の周期分布によって定まる特定の波長帯の電磁波を透過させない周期構造体である請求項18に記載の装置。

【請求項20】

前記複数の周期構造体の各々は、標的物質の各々と選択的に結合する異なる結合物質が固体部分の表面に配置されてなり、検出手段が、各々の標的物質が結合物質と結合したことによる屈折率の周期分布の変化を、識別して検出する請求項18に記載の装置。

【請求項21】

前記複数の周期構造体が流路に沿って直列に配置され、各々の周期構造体に流路に交差する方向の電磁波を照射する電磁波照射手段と、各々の周期構造体から出射される電磁波を検出する複数の検出部とが配されている請求項19に記載の装置。

【請求項22】

前記複数の周期構造体の構造、寸法が同一であり、電磁波を照射する手段が、標的物質と結合する結合物質が固体表面に配置された状態での各々の前記波長帯のバンド端近傍の波長の電磁波を照射する請求項21に記載の装置。

【請求項23】

前記複数の周期構造体は、標的物質の各々と選択的に結合する異なる結合物質が付着した状態での前記波長帯のバンド端波長が略同一の周期構造体であり、電磁波を照射する手段が該波長の電磁波を照射する請求項22に記載の装置。

【請求項24】

各々の周期構造体に照射される電磁波が同一の電磁波源から出射され、分岐して各々の周期構造体に照射されている請求項23に記載の装置。

【請求項25】

前記複数の周期構造体が流路に沿って直列に配置され、該複数の周期構造体に流路に平行な方向の電磁波を照射する電磁波照射手段と、複数の周期構造体を逐次透過して出射される電磁波を検出するための検出部とが配されている請求項19に記載の装置。

【請求項26】

前記複数の周期構造体は、互いに重ならない前記波長帯を持ち、照射される電磁波が、該波長帯のバンド端の波長を可変範囲に含む波長可変の電磁波源から出射される請求項25に記載の装置。

【請求項27】

前記複数の周期構造体が流路に沿って並列に配置され、該周期構造体の並列配置方向の電磁波を該周期構造体に照射する電磁波照射手段と、該並列配置された複数の周期構造体を透過し出射される電磁波を検出するための検出部とが配されている請求項19に記載の装置。

【請求項28】

前記複数の周期構造体は、互いに重ならない前記波長帯を持ち、照射される電磁波が、該波長帯のバンド端の波長を可変範囲に含む波長可変の電磁波源から出射される請求項27に記載の装置。

【請求項29】

流体中に存在する標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体が通過する複数の孔と電磁波を透過する材質からなる固体部分とを含み、径方向に屈折率の分布をなす光ファイバと、
該光ファイバに電磁波を導入する手段と、
該光ファイバから径方向に出射される電磁波を測定し、該径方向の屈折率の変化を検出する手段と
を有することを特徴とする装置。

【請求項30】

前記光ファイバは、複数の孔が規則配置され、ファイバの径方向に屈折率の周期構造をなすフォトニック結晶ファイバである請求項29に記載の装置。

【請求項31】

前記複数の孔の表面に、前記標的物質と選択的に結合する結合物質が担持されている請求項30に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

大気中の汚染物質の検出や、血液中の特定物質の検出などといったセンサ技術に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、血液などの生体物質を対象とする検査技術の重要性が高まって、様々な手法を用いたセンシング方法が開発されつつある。また、大気や水に含まれる微量な汚染物質の検出手法も数多く提案されている。これらに共通の課題は、液体や気体などの流体中に含まれている特定の対象物質を検出することである。

【0003】

これに関して、フォトニック結晶に抗体を担持させ、抗原と抗体の結合による、フォトニック結晶からの反射光のスペクトル変化を測定する方法が、非特許文献1に報告されている。

【非特許文献1】 Adv. Mater. 2002, 14, No. 22, p.1629 (2002)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

フォトニック結晶を用いて流体中の標的物質を検出しようとするとき、センサの構造や大きさ、位置によっては流れを遮って淀みを生じてしまう。また、複数のセンサを配置すると、信号を取り出すときにセンサから出射する光が他のセンサによって遮られてしまうという問題もある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の第1は、流体中に存在する標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす周期構造体と、
該周期構造体に電磁波を照射する手段と、
該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段とを有することを特徴とする。

【0006】

本発明の第2は、流体中の標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体を流すための流路と、
前記流路の少なくとも一部に配置され、標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす周期構造体と、
該周期構造体に電磁波を照射する手段と、
該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段とを有することを特徴とする。

【0007】

さらに、本発明の第3は、流体中の標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体を流すための流路と、
前記流路の少なくとも一部に配置され、標的物質を含む流体が通過する空部分と電磁波を透過する材質からなる固体部分とが規則配列し、電磁波に対する屈折率の周期分布をなす周期構造体と、
該周期構造体に電磁波を照射する手段と、
該周期構造体から出射される電磁波を測定し、結果から屈折率の周期分布の変化を検出する手段とを有することを特徴とする。

【0008】

さらに、本発明の第4は、流体中に存在する標的物質を検出する装置であって、
標的物質を含む流体が通過する複数の孔と電磁波を透過する材質からなる固体部分とを含み、径方向に屈折率の分布をなす光ファイバと、
該光ファイバに電磁波を導入する手段と、
該光ファイバから径方向に出射される電磁波を測定し、該径方向の屈折率の変化を検出する手段とを有することを特徴とする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

1. フォトニック結晶

本発明による標的物質検知センサはフォトニック結晶を用いている。一般にフォトニック結晶は、光(一般には電磁波)に対して周期的な屈折率分布をなす屈折率周期構造体であり、屈折率の異なる物質を周期的に配置するか、あるいは単独の物質で周期構造を形成して、その間隙に空気または真空があるような構造体としてもつづることができる。周期構造は1次元、2次元、3次元いずれもありえる。その周期は扱う電磁波の波長程度であり、例えば電磁波として波長800ナノメートルの光を扱った場合、この光に対して周期構造の周期は200ナノメートルや400ナノメートルなどが考えられる。

【0010】

フォトニック結晶は、その構造に応じて光のエネルギーと波数の関係が定まるフォトニ

ックバンド構造を形成する。さらにその著しい特徴は、周期構造を設計することにより、ある波長帯の光はこのフォトニック結晶構造に存在できないフォトニックバンドギャップを形成することである。この帯域の光はフォトニック結晶中を伝播することができず、光を外部から照射するとフォトニック結晶内に進入することができず反射される。また、フォトニック結晶中に屈折率周期の異なる部分を設けると、光はその限られた経路を進行するか、結晶中に閉じ込められて外部に出ることができないなどの興味深い現象を示すこともよく知られている。

【0011】

屈折率の値や周期構造が変化すれば、フォトニックバンドギャップも変化する。フォトニックバンドギャップは光の進行方向や偏波面にも依存する。

【0012】

図1に、周期構造の格子定数を a とし、二次元面内方向に周期的に並ぶ半径 $0.4a$ の孔からなる周期構造をシリコンに形成した場合のバンド構造の計算結果を示す。横軸は周期構造の二次元面内における電磁波の波数ベクトルを、縦軸は電磁波の規格化された周波数である。

【0013】

二次元の周期構造の場合、その面に平行な偏波の電磁波をTEモード、垂直な偏波の電磁波をTMモードといい、図中点線がTMモード、実線がTEモードをあらわす。TEモードに注目した場合、どのような波数ベクトルに対しても電磁波が存在できない領域3000、つまりバンドギャップが存在することがわかる。また周波数軸において、バンドギャップの両端付近をバンド端という。

【0014】

図2は、格子定数 a を350nmとし、波数ベクトルがKのところでの、電磁波の透過率を電磁波の波長に対して計算した結果である。波長がおおよそ900nmから1400nm付近で、透過率がほぼ0となるバンドギャップが見られる。

【0015】

以上の性質は、赤外線、紫外線など可視光以外の光や電磁波についていえることであるが、センサ装置としては小型であることが好ましいので、用いる電磁波も可視域を中心としてその前後の波長域が好ましく用いられる。

【0016】

2. 検出原理

本発明で用いるフォトニック結晶は、光透過性の材質でできた固体部分の構造材と物質がない空部分(以下空構造ともいう)とから構成されている。固体部分としてシリコンなどの誘電体、空構造としてはシリコンに空けられた細孔などが挙げられる。周期構造は空構造と固体部分が1次元、2次元または3次元に周期的に並んだ構造として形成される。フォトニック結晶中には標的物質と結合する結合物質をあらかじめ配しておく。

【0017】

この空部分に前記標的成分を含む流体を導入すると、標的物質を含有した流体が空部分を通る際に、流体中の標的物質と周期構造の固体部分の表面に担持された結合物質の間で選択的な結合反応が起こる。

【0018】

標的物質と結合物質の結合反応の前後で、固体部分の表面の屈折率が変化するので、これによってフォトニックバンド構造が変化する。例えば、図2におけるバンド端3001が結合反応の前後で変化またはシフトすることになる。この変化を検出することにより、標的物質を検出することができる。フォトニックバンド構造の変化は、透過光あるいは反射光の強度変化、または進行方向の変化により検出される。具体的な検出方法は後述する。

【0019】

このように、周期構造の固体部分の表面に、検出対象である標的物質と選択的に結合反応を起こす結合物質をあらかじめ担持しておくことにより、標的物質の検出を行うことができる。

【0020】

フォトニック結晶をセンサ装置として構成するには、流路と、その一部に置かれたフォトニック結晶と、フォトニック結晶に電磁波を照射する手段と、フォトニック結晶から出射される電磁波を測定してフォトニックバンド構造の変化を検出するための手段とが必要である。

【0021】

フォトニック結晶の材質は、シリコンやガリウムヒ素などの半導体や、ガラスや樹脂など様々なものが挙げられる。

【0022】

検出に用いる電磁波の波長帯域は、実際のセンサを構成した場合にその構成において扱うのに最も適した波長であり、単一のものでも、ある幅をもった一部の波長帯域でもよい。

【0023】

なお、周期構造は流体を流すための流路の少なくとも一部に配置されているが、流路全体が周期構造で満たされていてもよい。また、周期構造全体が流路に包含されている必要はなく、流路でない部分にあってもよい。

【0024】

また電磁波照射手段は、センシングに用いる電磁波を発生させるための電磁波発生源を備えている。電磁波発生源としては例えばレーザが挙げられる。この場合レーザからの電磁波である光をレンズなどによりコリメートすることによりセンシングのために照射する電磁波とすることができる。このように、電磁波照射手段はセンシングに適した電磁波を発生、出射するための構成要素をすべて備えたものをいう。

【0025】

センサは、信号電磁波を検出するための電磁波検出器を備えている。電磁波照射手段からの電磁波は周期構造に照射され、周期構造中を伝播して透過した信号電磁波、または反射した信号電磁波を、電磁波検出器を用いて検出する。電磁波検出器としては、フォトダイオードやCCD(電荷結合素子)検出器などが挙げられる。検出した結果をセンシングの前後で比較し、その変化を見ることにより、標的物質の有無が判定される。

【0026】

このように本発明のセンサを構成することで、検出対象の標的物質を検出する。

【0027】

周期構造の空構造内を標的物質を含む流体が流れる場合と空構造内が標的物質を含まない流体で満たされている場合では、周期構造のバンド構造が異なるので、標的物質が空構造内に導入されたことによるバンド構造の変化を検出することにより、標的物質を検出することもできる。

【0028】

本発明で用いるフォトニック結晶の一例を図3に示す。

【0029】

図3に示したフォトニック結晶4100は構造材4101からなる2次元フォトニック結晶である。図3の例では構造材4101はZ軸方向の円柱形をなし、XY面内で規則的に配列している(以下、二次元フォトニック結晶における規則的配列が展開している面を「二次元面」と言う)。これらの柱状の構造体4101は図示していないが適当な基板上に固定され、周期が変動しないようになっている。

【0030】

構造体の材料としては、用いる光に対して透明であればよく、シリコンやガリウムヒ素などの半導体、樹脂、SiO₂等である。

【0031】

空構造4102は構造材のない部分であり、この部分を標的物質を含む流体(以下「被検査流体」とも言う。「被検査液」ということもあるが、本発明のセンサが対象とするのは液体だけには限らない)が流れることになる。構造材4101中と空構造4102は2次元の周期構

造をなし、その周期は2つの独立な方向で異なってもよい。本発明では、検出に用いる光の入射方向においてフォトニックバンドギャップが存在するフォトニック結晶を使用する。

【0032】

周期は用いる光の波長程度もしくはそれ以下で100nm～10 μ m程度の大きさである。構造材は円柱形状に限るものではなく矩形や楕円等任意の断面形状であってもよい。

【0033】

図4はセンサ物質である結合物質がフォトニック結晶中に配置される形態を示し、図3のフォトニック結晶のXY平面内の断面図である。構造材4101の空構造4102に面した表面には検出したい物質と結合する結合物質4201が付着している。結合物質の付着密度を変えて検出感度を調節することができる。

【0034】

図5は被検査液4301を流したときの構造材4101の表面の変化を示した図である。図5(a)は被検査液に標的物質4302が含まれていなかったとき、(b)は被検査液に標的物質4302が含まれていたときの結果を示している。標的物質が含まれていなかったときは、結合物質4201は検査前と変わらないが、標的物質が含まれているとそれが結合物質4201に捕獲され、捕獲状態になる。

【0035】

標的物質一つと結合物質一つが至近距離で対峙してからの結合反応は、瞬時に起こると考えられるが、固体表面にまばらにまたは密集して担持された複数の結合物質と流体中に分散された複数の標的物質との結合反応は、全体として徐々に進行しすべての結合反応が終了するまでにはある程度の時間を要する。

【0036】

本発明のセンサにおいては結合反応による周期構造の特性またはバンド構造の変化を電磁波により測定し、標的物質の存在、種類や濃度などを検出するが、測定は、結合物質を担持された周期構造に、被検査流体を流し始めてから特定の時間経過した状態で行う。特定の時間とは、周期構造に被検査流体を流し始める時を基準に、電磁波により周期構造の特性またはバンド構造の変化を測定することができるのに十分なだけ結合反応が進行する時間である。この特定の時間は、結合物質、標的物質、流体、周期構造などの種類や材料により異なる。

【0037】

被検査液が流れている間は、空構造4102の部分には被検査液4301が満たされている。被検査液に標的物質が含まれていないと結合物質4201には何も付着しないので、構造体4101周囲の屈折率は捕獲前と変わらないが、被検査液4301に標的物質4302が含まれているときは、図5(b)のように結合物質4201の領域は捕獲状態になるので、捕獲前とは異なる屈折率になる。

【0038】

フォトニック結晶4100のフォトニックバンド構造は、この屈折率変化を反映し変調を受ける。この変調によりフォトニックバンドギャップ端がシフトし、その波長の光は透過強度や反射強度、結晶中の伝播光路などが変化する。この変化を測定することにより、被検査液に標的物質が含まれているかどうか分かり、その量が測定される。

【0039】

この測定は、被検査液がフォトニック結晶構造中を満たしているときに行ってもよいが、被検査液を除去した後に行うこともできる。被検査液があるときとないときではフォトニックバンド構造が異なるが、検査後の周期構造体と標的物質が付着していない周期構造体とをともに被検査液のない条件下で測定し、比較することにより標的物質の有無が決定できる。

【0040】

検査後、被検査液を他の溶液で置換した条件下で測定する場合も同様である。

【0041】

また、フォトニック結晶中のすべての領域にわたり結合物質を配置し被検査液を流してもよいが、一部領域のみに結合物質を配置し、あるいは一部領域のみに被検査液を流し、当該部分に光を照射してフォトニックバンド構造の変化を測定することもできる。

【0042】

3. フォトニック結晶の次元

本発明は、フォトニック結晶の次元によらず適用できる。

【0043】

1次元周期構造の場合、図6のように高屈折率材料の薄膜である固体部分102が空構造である隙間103を隔てて周期的に繰り返された構造101などがある。

【0044】

また3次元の場合は、図7のように本発明の固体部分である微小球302が六方細密構造を形成するように3次元的に並んだ構造301などがあり、固体部分302の隙間303が空部分として機能する。

【0045】

3次元のフォトニック結晶の場合、フォトニックバンド構造を設計する上で、自由度が高いというメリットがある。その反面、3次元構造であるためにどのような方向に液体を流しても凹凸があり、淀みや流れの不均一性が生じやすい。このため、被検査液被の流速に差が発生し標的物質が結合物質に均一に付着しない可能性があり、時として検出感度や結果の信頼性に影響を与える。

【0046】

2次元フォトニック結晶を用いると、よどみや流速の場所による差異が抑えられるというメリットがある。

【0047】

固体部分が正方格子状に配列していた図3とは別の2次元の周期構造401を図8に示す。この周期構造は、固体部分402として高さ1 μm 、半径 約110nmのシリコンの円柱が格子定数約390nmで、図3では正方格子状に配列していたのを、三角格子状に二次元に配列させたものであり、その隙間の部分403が空部分である。周期構造全体の大きさは、縦およそ100 μm 、横およそ100 μm である。

【0048】

図9はさらに別の二次元の周期構造である。図9中紙面右の図は、紙面左の図のA-Bでの切断図である。固体部分202は一つながりの連続体で、これに空部分である孔203が周期的に並んだ構造201である。

【0049】

このように構造材中に孔が形成されているフォトニック結晶を用いる場合は、標的物質と反応する結合物質3701は図10に示すように構造材3601の孔3602の側壁面に付ける。被検査液は図9の孔の中を流れることになり、この、孔の長軸方向を本明細書は「軸方向」と称する。被検査液が流れる方向には特に凹凸はないので、被検査液は孔の中をよどむことなくスムーズに通過できる。その結果標的物質は結合物質3701に均等に付着することができる。

【0050】

本発明では、標的物質と結合物質の接触が効率よく行われるように、標的物質を含む流体をフォトニック結晶の構造に応じて特定の方向に流すことが可能である。また、検出光の照射方向に適合したフォトニック結晶の配置を選ぶことにより、周期構造体から出射される電磁波の測定と屈折率の周期分布の変化の検出を並行して行うことができる。さらに流路中に複数個のセンサを置くこともできる。以上の本発明の優位点を考慮すると、本発明で用いるフォトニック結晶は2次元のフォトニック結晶が好ましい。

【0051】

4. 検出方法

検出対象物質の付着によるフォトニックバンド構造の変化の検出方法としては、次の(1)ないし(3)の方法がある。

【0052】

(1) フォトニックバンドギャップの変化を透過率または反射率から検出するか、もしくはバンドギャップ端前後を含む波長可変の光源を用い、透過光スペクトルを測定し、フォトニックバンドギャップ端の変化を検出する。

【0053】

(2) フォトニック結晶中に屈折率の周期が乱された欠陥構造をつくり、これによりバンドギャップ内の欠陥準位を生じさせる。この透過光強度の変化を観測する。

【0054】

(3) フォトニックバンド構造の変化による、フォトニック結晶構造中を透過する光の経路の変化を検出する。

【0055】

以下、詳しく説明する。

【0056】

(検出方法1)

図11において3401はフォトニック結晶、3402はこのフォトニック結晶に光を照射するレーザなどの光照射手段である。フォトニック結晶は、図3に示す柱状の構造材が規則配列したものをを用いる。なお、フォトニック結晶の2次元面を図中の白い丸のマトリクスで模式的に表している。図15、18、20及び21においても同様である。柱の間隙に被検査液を流し、標的物質を付着させる。透過光3403が信号光検出器3404に入り検出される。透過光を検出する代わりに反射光を検出してもよい。

【0057】

光源3402はフォトニックバンドギャップの端近くの波長の光を出射し、検出器3404は、同じ波長の光の強度変化を検出する。

【0058】

フォトニックバンドギャップの長波長端の、ギャップの内側の光を照射し、透過光を観測すると、バンドギャップが短波長側にシフトしたとき、測定光波長がバンドギャップの外にくるので、透過光強度の増加として観測できる。試料に照射する光は、バンド端の波長近傍の光を選ぶが、その近傍とは、標的物質の付着によってバンド端がシフトする範囲であることは言うまでもない。

【0059】

あるいは、波長可変レーザを光源3402として用い、バンドギャップの長波長端または短波長端いずれかのバンド端を含む範囲で波長をスキャンして透過率スペクトルを測定し、その変化を見てもよい。

【0060】

(検出方法2)

フォトニック結晶に結晶欠陥を導入することにより、バンドギャップ内に欠陥準位が生じ、その準位の波長の光が透過するようになる。この透過光の変化を測定することにより標的物質を検出する。

【0061】

図12は欠陥が導入された柱状構造のフォトニック結晶を示す。欠陥部の柱状構造体3801は周囲の柱状構造体4101に比べて太くなっている。

【0062】

欠陥の構造としては、図13に示すように周囲の柱状構造に比べて半径が小さい柱状構造3901を入れるような構造や、図14に示すように柱状構造の欠損4001等、周期構造を乱すものであれば何でもよい。ただし、本発明による検出を行うためにはこの結晶欠陥により生じる準位がフォトニックバンドギャップ中にある必要がある。

【0063】

欠陥構造を含んでいるフォトニック結晶3501に、図15に示すように欠陥3502部位を狙って光3503を導入する。図において3504は透過光、3505は反射光を示している。

【0064】

透過光スペクトルを図16に模式的に示す。図16のスペクトルにおいて横軸は波長、縦軸は透過率を示している。 λ_1 から λ_2 までの間がフォトニックバンドギャップで、その中に欠陥に起因する共鳴準位 λ_0 が発生し、 λ_0 近傍の λ_a から λ_b までの波長の光が透過する。

【0065】

このバンドギャップ内の透過波長帯の幅と高さは、光路に沿ったフォトニック結晶の厚さに依存する。厚さが短ければ透過率は1に近くなるが、共鳴は弱くなり λ_a から λ_b の幅が広がる。

【0066】

図16に示したスペクトルは光を欠陥を通過する様にあてたときのスペクトルであって、欠陥以外の場所では透過帯は現れない。すなわち、入射する光ビームに広がりがあるとこの透過帯の透過率が下がり、その変化も観測困難である。したがって、照射する光は、十分コリメートされ、かつ狭く絞られたビームである必要がある。

【0067】

図17は結合物質とフォトニック結晶の形態を示す図で、図13のXY平面内のフォトニック結晶の断面図である。構造材4101の表面には欠陥部3801を含めて検出したい標的物質と結合する結合物質4201が付着している。

【0068】

標的物質が捕獲されると、捕獲された物質の存在する場所の屈折率は捕獲前と異なっていることになる。このような変化は欠陥部3801でも発生する。これがフォトニック結晶のフォトニックバンド構造を変調することになり、さらに欠陥準位のエネルギーも変化する。すなわち、図16において示した各波長がシフトすることになる。本発明によるセンサではこの欠陥エネルギーのシフトによる光の透過率または反射率の変化を検出することにより標的物質を検出する。

【0069】

本発明による標的物質の検出方法を図18に示す。フォトニック結晶構造4401は例えばこれまでに説明してきたような欠陥3801を含むフォトニック結晶構造で、図17に示すように結合物質4201を含んでいる。このフォトニック結晶の欠陥部を狙って光源4402から光が導入される。フォトニック結晶構造4401の中に存在する空構造には検査対照となる被検査液が導入され、被検査液の中に標的物質があると結合物質に捕獲され透過スペクトル及び反射スペクトルが変化する。本発明ではとくに欠陥部分に起因した共鳴による透過光、反射光の変化を検出する。

【0070】

結合物質による標的物質の捕獲の有無による透過スペクトルの変化を図19に示す。図19は欠陥に起因する共鳴付近の波長のスペクトルを示しており、図19(a)は捕獲がないとき、(b)は捕獲があるときのスペクトルであり捕獲の有無により共鳴ピークの位置がずれる。(a)において、 λ_0 が共鳴の中心周波数であり、これにともなう透過の領域がおよそ λ_a から λ_b までの範囲に広がっている。標的物質に捕獲により、それぞれがダッシュ(')のついた長波長側にシフトしている(図19(b))。図19におけるこの差異を検出することにより被検査液中標的物質の有無を検出することが可能となる。この共鳴による透過ピークは鋭いため、わずかなピーク位置の変化が検出でき、結合物質の捕獲の有無を感度よく検出することができる。

【0071】

検出の方法はフォトニック結晶4401を透過してきた透過光4403または反射光4405を検出することにより行う。光源4402として共鳴波長 λ_0 前後を含む光源を用い、透過光または反射光のスペクトルを検出し、共鳴波長の変化を検出するというのが一つの方法である。

【0072】

また、 λ_a から λ_b の間の一つの波長の光に注目し、その光の強度変化を検出する方法でもよい。例えば、 λ_a と λ_0 の間のある波長の透過光を観察する場合、ピーク波長 λ_0 が高波長側にシフトした場合、これを透過光強度の減少として観測できる。

【0073】

(検出方法3)

標的物質の検出すなわち結合物質への付着にともなうフォトニックバンド構造の変化を、フォトニック結晶構造中を透過する光の経路の変化あるいは光の進行方向の変化で検出することもできる。

【0074】

図20にその方法を示す。フォトニック結晶構造4501は図3で説明したような結合物質を含んだフォトニック結晶であり、紙面がXY平面に対応する。入射面4602を通して光源4502から光が導入される。この光は感度を上げるためにはなるべく単色で、コリメートした光が望ましく、そのためには光源4502としてはレーザー光が望ましい。また途中には光をコリメートする光学系を入れることが望ましい。フォトニック結晶構造4501の中に存在する空構造には検査対照となる被検査液が導入され、被検査液の中に標的物質である抗原または抗体があると結合物質に捕獲されフォトニックバンド構造が変化する。この変化にともない、フォトニック結晶構造中を進行する光の光路が変化する。フォトニック結晶4501から出射面4606を通して出てきた光の進行方向は、標的物質の有無にかかわらず同じであるが、その位置は、フォトニック結晶中の光の進行方向により変化する。図20には標的物質の付着していない場合と付着した場合の光路を4604と4605で示している。光路の先には検出器4504があり、光路の変化を検出する。この検出器としては例えばフォトダイオードを2つ並べて検出器として使う2分割センサ等が挙げられる。検出器からの出力をあらかじめ決められた算出法により計算すれば、標的物質の量を正確に求めることができる。

【0075】

図20ではフォトニック結晶への光の入射面と出射面が平行面になっているが図21に示すようにフォトニック結晶中での光路の変化を検出しやすくするために、出射面を入射位置を中心に円形を形成してもよい(4701で示した面)。このような形状にしておくことで、フォトニック結晶を出るとき、その出射面4701で屈折が発生せず、フォトニック結晶中での光の進行方向がフォトニック結晶外でも保存され、このフォトニック結晶外での検出位置を遠ざけることにより感度を上げることができる。

【0076】

フォトニック結晶に光を入射させたとき、わずかな入射角の違いでフォトニック結晶構造中の光の進行方向が大きく変化する現象がスーパープリズム効果として知られている(日本物理学会誌第55巻(2000年)、3月号、172-179ページ)。入射角が同じで入射光の波長がわずかに違ってもフォトニック結晶構造中の光の進行方向が大きく変化する。

【0077】

このようなスーパープリズム効果はフォトニック結晶への光の入射方向と波長が特定の領域で発生する(日本物理学会誌第55巻(2000年)、3月号、172-179ページ)。

【0078】

図22を用いて簡単に説明する。

【0079】

図22は波数空間の図である。4801はフォトニック結晶と外部との境界面の方向にあたる。図において入射光の波数ベクトルは4802で示している。4803はフォトニック結晶中で入射エネルギーと同じエネルギーを持つ等エネルギー面、4804は入射光の波数ベクトル4802の入射面に平行な成分である。

【0080】

フォトニック結晶中の光のエネルギーの進行方向は4803と4804の交点4805でのエネルギー分散面の傾き方向となる。図では4805におけるエネルギー分散面の傾き方向、すなわちフォトニック結晶中の光のエネルギーの進行方向を4806で示している。

【0081】

この場合入射光の波数ベクトル4802が少し変化してもフォトニック結晶中の光の進行方向4806は大きくは変化しない。図22において入射角がわずかに変化した場合の波数ベクトルを4807で示す。この場合フォトニック結晶への入射光の波数ベクトル4807の境界面方向4801に平行な成分は4808であり、交点4805に対応する点は交点4809となる。この点でのエ

エネルギー分散面の傾きが光の進行方向になるので、光のエネルギーはフォトニック結晶中では図示4810の方向に進行することになり4808と向きは大きくは変わらない。すなわち入射光の波長や方向が変化してもフォトニック結晶構造中の光のエネルギーの進行方向は大きくは変化しない。

【0082】

ところが図23に示すように同じフォトニック結晶に対して入射光の波数ベクトル4901をとると(エネルギーは図22の場合と同じで入射方向が異なる)、図22中の交点4805に対応する点は図23では図示4902となり光のエネルギーの進行方向は図示4903の方向となる。この場合、入射光の波数ベクトル4901がわずかに変化して4904になると、交点は4905になり、光のエネルギーの進行方向は4906になる。このように入射光の波数ベクトルがわずかに変化しただけフォトニック結晶中の光の進行方向が大きく変化する。

【0083】

このような光のエネルギーの進行方向の大きな変化はフォトニック結晶構造中のフォトニックバンド構造がわずかに変化した場合にも発生する。すなわちフォトニック結晶構造がわずかに変化するとエネルギー分散面が変化し、交点4902の位置が変化するとともに、エネルギーの進行方向が大きく変化する。この効果をスーパープリズム効果といい、この効果が発生するためには交点4805、4902における等エネルギー面が大きな曲率をもっていればよいことになる。

【0084】

このように入射光の波数ベクトルを選べばわずかなフォトニック結晶構造の変化で光の進行方向を大きく変えることができる。すなわちこの入射方向を用いれば、フォトニック結晶構造中に付着した標的物質を大きな感度で検出することができる。

【0085】

5. フォトニック結晶の配置

次に流路中のフォトニック結晶の配置について説明する。

【0086】

A. 流路と交差した光を照射する配置

A-1. 周期構造が流路に平行である場合

図24は、本発明における周期構造体すなわちフォトニック結晶を、被検査液などの流体を流す流路の一部に設けてセンサとした、センサチップの模式図である。

【0087】

本センサチップは流路504と図3に示すような空構造が連続しその中に円柱構造がある二次元フォトニック結晶503を含み構成される。このセンサチップの流路の両端は流体を抽出して流路へ導入したり、流体を成分ごとに分離したりするような構造に結合されているが、そのような全体の構成のうち本例ははじめ本明細書中の実施形態および実施例においては、特に標的物質の検出につかさざる部分を図示して説明する。

【0088】

センサチップ501は、SOI(Silicon on Insulator)基板の厚さ1 μ mの絶縁層505上の厚さ500nmのSOI層を半導体プロセス技術により加工して作製する。フォトリソグラフィにより流路の壁となる流路壁502を、EB(電子線)描画、現像、ドライエッチング技術により、流路の一部に設けられた周期構造であるフォトニック結晶503を同様にSOI層に作製する。このフォトニック結晶503は、図3に示す円柱を配列したフォトニック結晶401の空構造側の表面に結合物質として抗体を担持したものである。

【0089】

また、二つの流路壁502に挟まれた領域は流路504として機能する。図24のy方向が流路の方向すなわち被検査液などの流体を流す方向である。図24において流路504上方つまりz方向には、物質が存在しないように図示されているが、実際は流路から流体が漏れないように、SOI層の上にガラスや、樹脂などにより流路上方に蓋をした構成とする。図24は、説明の便宜上この蓋を省略して描いてある。また、以下の例においても、この蓋は省略されて描かれているものとする。

【0090】

流路504の両端は、別の流路や、流体を抽出したり流体を成分ごとに分離したりするなどの工程を担う別の構造体へと結合されている。

【0091】

流路504中を水の中に抗原が分散された流体が流れ、この流体がフォトニック結晶503を通過する際に、流体中の抗原とフォトニック結晶の空構造403側に担持された抗体が抗原抗体反応つまり結合反応を起こして、流体中の抗原はフォトニック結晶503に固定化されている抗体に特異的に結合し、固定化される。このことによりフォトニック結晶のフォトニックバンド構造が変化し、TE偏光の波長に対する透過率特性が変化する。例えば図2中のバンド端3001が短波長側にシフトすることになる。抗原抗体反応前後での透過光強度を比較すれば標的物質、この例では抗原を、検出することができる。

【0092】

図25は測定用の光を上述のセンサチップに照射し且つ特性の変化を検出する光学系を配置した、本発明の装置の全体構成例である。センサチップの2次元フォトニック結晶503は、周期構造が図3に示されるような固体の構造材から成り、その長軸方向が流路の底面に垂直なものである。2次元面に平行な平面をXY平面としているのでセンサチップ面はXY面に平行である。被検査液の流れ方向をX軸方向とする。電磁波発生源であるレーザー602と光学系603よりなる電磁波照射手段601からの波長1550nmのレーザー光605が放射され、偏波制御手段である偏光板604によってTEモードが選ばれる。そのフォトニックバンド端の波長のTE偏光は、フォトニック結晶503側面で集光するように集光レンズ609で絞って、センサチップ501の流路壁502の側面に照射され、フォトニック結晶503に入射する。したがって、光の入射方向はY軸方向である。すなわち本実施形態におけるフォトニック結晶の2次元面(XY平面)は光の入射方向(Y軸)に平行で且つ流れの方向(X軸)に平行である。フォトニック結晶を透過した光はもう一方の流路壁502の側面から出射される、この光(信号光)606をレンズ610でコリメートして偏光制御手段である偏光板607を通して、TM偏光成分だけを取り出して、最終的にレンズ611により集光して電磁波検出器であるフォトダイオード608で検出する。

【0093】

抗原抗体反応前後では、フォトニック結晶503のバンド端に相当する1550nmの光の透過率は変化するので、それぞれを測定して差をとれば標的物質である抗原を検出できることになる。また、抗原が抗体に結合して固定化された後、一度流路およびフォトニック結晶を水などで洗い流してから、透過光強度を測定してもよいし、洗い流さずに測定してもよい。流体中の抗原の濃度により、流体を流し始めてから一定の時間における透過光強度の変化は異なるので、例えば、時間で規格化して透過光強度の変化を測定することにより、流体中の抗原の濃度なども測定することができる。

【0094】

この構成は、2次元のフォトニック結晶の周期構造が図3に示されるような固体の構造材からなるので、間隔が大きいかつ2次元周期構造のある面が流路つまり検査液被検査液の流れに対して平行な面内にあるので、被検査液はよどみなく流れる。したがって流路断面積を小さく設定でき、さらに検出のための光はフォトニック結晶の周期構造面に平行かつ流路に対して直行する方向に照射することができるので、光源から検出器までの距離を短くでき、装置全体がコンパクトになる。

【0095】

また、本実施態様は標的物質と結合物質の特異的な反応を用いることから、流体中に複数の物質が分散している場合にも、目的とする特定の種類の標的物質だけを検出することが可能である。

【0096】

A-2. 周期構造が流路に直角である場合。

【0097】

本発明のセンサの別の実施形態を図26を用いて説明する。センサチップ701はモールド法により作製されたアクリル樹脂よりなり、下層部(絶縁層)702の上に流路側壁部703に挟まれた流路704の一部にフォトニック結晶503が配置されている。

【0098】

周期構造であるフォトニック結晶503は、図9に示したように固体部分202に空構造である細孔203が周期的に並んだ構造のフォトニック結晶で、細孔の長軸方向が流路に平行に配置され、被検査液が細孔内を流れるようになっている。周期構造の2次元面は図26のyz面内にある。被検査液の流れは細孔長軸すなわちX軸に平行である。すなわち本実施形態におけるフォトニック結晶の2次元面(YZ平面)は光の入射方向(Z軸)に平行且つ流れの方向(X軸)に直交している。

【0099】

光源を含む測定光学系601ないし611は、センサチップ701の上下に配置され、光は基板702に垂直な方向からフォトニック結晶201に照射される。偏光板604はフォトニック結晶201に入射する光がTEモードになるように配置される。

【0100】

フォトニック結晶503は、TE偏光の光に対して、フォトニックバンド構造の中の第一バンドと第二バンドの間にフォトニックバンドギャップを有し、その第一バンド端の光の波長が、1550nm付近に相当するように設計されている。抗原抗体反応により、フォトニックバンド構造が変化するに際し、フォトニック結晶中をある方向に伝播する光の波長に対する透過率特性も変化する。例えば図2中のバンド端2001が短波長側にシフトすることになる。透過率特性のグラフを考えたときに、バンド端領域のある波長の光をフォトニック結晶に入射して、抗原抗体反応前後での透過光強度を比較すれば抗原を検出することができる。

【0101】

被検査液を流路からフォトニック結晶に通すことにより、抗原抗体反応を起こす。レーザー601と光学系603よりなる電磁波照射手段601からの波長1550nmの光605を偏光制御手段である偏光板604を通し、フォトニック結晶503表面で集光されるようにレンズ609で絞って、照射する。フォトニック結晶503を透過した光606をレンズ610でコリメートして偏光板607を通して、レンズ611で集光しフォトダイオード608で検出する。A-1の実施形態と同様に、抗原抗体反応前後での透過光強度の変化を測定することにより、抗原を検出するものである。

【0102】

この構成は、2次元のフォトニック結晶が、図9に示すような細孔構造であり、被検査液がよどみなく流れるためには、細孔の長さつまりフォトニック結晶の厚さは被検査液の粘度に応じて薄く形成する必要がある。反面、周期構造の2次元面(XY面)が流路つまり被検査液の流れに対して垂直なので、検出のための光はフォトニック結晶の2次元周期構造面(yz面)に平行かつセンサチップ基板702に対して垂直な方向から照射することができる。その結果、A-1の例よりもさらに光源から検出器までの距離を短くでき、装置全体が一層コンパクトになる。

【0103】

A-3. 反射光を測定する場合

図27は、フォトニック結晶からの反射光の強度変化を測定する方法を用いた例である。フォトダイオード608他の光検出系が光源系と同じく基板の上方に配置されている。また、レーザー光をフォトニック結晶の所定位置に照射し、所定位置からの反射光を検出するためのアライメント手段801、802、センサチップの温度を制御するための、温度コントローラ804、及び温度コントローラ804に接続された温度制御手段803を配置している。他は、A-2と同じ構成である。

【0104】

入射光と反射光はYZ面内にあり、フォトニック結晶に対して所定角度で入射し反射する。レーザー光源603の波長と偏光板604の偏光方向は、フォトニック結晶503のバンド端に

相当する光がTEモードで照射されるように設定される。フォトニック結晶503は図9に示す孔構造体で孔の長軸が流路に平行に、すなわちX方向に置かれている。これに対してTEモードの光605は、図のX方向に電場成分をもつ偏光した光である。

【0105】

フォトニック結晶503は、また図8に示した円柱構造体であってもよい。このとき、フォトニック結晶503は円柱が図27のZ方向に平行になるように配置され、入射光605がYZ面内に電場成分を持つ偏光状態となるよう、偏光板604が設定される。

【0106】

A-1、A-2またはA-3の構成で、フォトニック結晶を図6に示す1次元構造に置き換えることもできる。被検査液がよどみなく流れるように、流路は図6の薄膜構造の薄膜102に平行に取り、光は薄膜102に垂直にまたは所定角度で入射する。

【0107】

あるいは図7に示す3次元のフォトニック結晶に置き換えてもよい。3次元フォトニック結晶を球形の構造体を積み重ねて構成すると、その隙間を被検査液が流れるので、流路に対して任意の方向にフォトニック結晶を配置することができる。

【0108】

B. 流路に平行に光を照射するとき
光を流路内に導き、流路に沿って進行させ、流路途中にあるフォトニック結晶に入射させることもできる。後の例で詳しく説明するが、図33に示すように、流路をフォトニック結晶の上流と下流の両側で90° 折り曲げ、折り曲げ部分から外部光を流路内に導き、フォトニック結晶を透過させ、もう一方の折り曲げ部分から外部に取り出す。

【0109】

この構成は、流路の長手方向に光路があるので、光路を短くすることが困難であるが、次に説明するように、複数のフォトニック結晶を流れに沿って上流、中流、下流に配置し、これらを貫くように光を透過させることにより、単一の光源で複数のセンサの測定ができるというメリットがある。

【0110】

6. 複数センサ構成

被検査液中に複数の標的物質が含まれているとき、各々に標的物質と固有に反応する結合物質を付着させた複数のフォトニック結晶を流路中に配置し、それぞれを測定することによって、複数の標的物質を同時に検出することができる。

【0111】

複数のフォトニック結晶の配置の仕方によって異なる構成のセンサが考えられる。以下それらについて説明する。

【0112】

C. 流路に対し直列にフォトニック結晶を配置した構成

C-1. 複数光源で測定する場合

図28、29に、A-1で説明した図25、26のフォトニック結晶を、流路中に複数個直列配置したセンサの例を示す。ここでいう直列とは、流路に沿って上流から下流に並んで配置された状態をいう。配置は流路方向に厳密に一直線上である必要はなく、構造および測定光学系の配置に応じて適宜選択されてよい。

【0113】

図28は一つの流路に3つのフォトニック結晶を配置した構成のセンサチップ901を示す図である。

【0114】

SOI基板の厚さ2 μ mの絶縁層902上にフォトリソグラフィーにより障壁部903に挟まれた領域に流路904、幅5 μ mの光導波路908と909、フォトニック結晶907が位置する領域を作製し、フォトニック結晶の構造はEBリソグラフィーを用いて作製する。

【0115】

フォトニック結晶905、906、907は、図9に示すものと同様にシリコンの円柱が三角格

子状に二次元に配列したものである。フォトニック結晶905、906、907のサイズは、縦100 μm 、横100 μm 、高さ1 μm であり、流路904は幅100 μm 、高さ1 μm である。

【0116】

フォトニック結晶905、906、907は、それぞれ別々の抗体が担持され、その状態で異なる波長領域のバンドギャップを有し、検出に用いるバンド端の波長もそれぞれ異なるように設計されている。

【0117】

三つのフォトニック結晶は、異なる三種類の抗体をその空構造側の表面に担持されていて、フォトニック結晶ごとに検出する抗原の種類は異なる。つまりこのセンサチップ一つで、異なる三種類の抗原を検出することが可能である。また、光導波路に光を閉じ込めるために、光導波路908、909と障壁部903との間には、2 μm の距離を設けてある。

【0118】

このセンサチップを用いて、複数種類の標的物質を検出する構成を図29に示す。三つのフォトニック結晶に対して、光による検出系も三構成用意する。

【0119】

半導体レーザ1004と光学系1007のなす電磁波照射手段1001、偏波制御手段としての偏光板1010、レンズ1013、レンズ1022、偏波制御手段としての偏光板1025、アライメント手段1028およびフォトダイオード1031が、光による第一の検出系をなす。

【0120】

半導体レーザ1005と光学系1008のなす電磁波照射手段1002、偏波制御手段としての偏光板1011、レンズ1014、レンズ1023、偏波制御手段としての偏光板1026、アライメント手段1029およびフォトダイオード1032が、光による第二の検出系をなす。

【0121】

半導体レーザ1006と光学系1009のなす電磁波照射手段1003、偏波制御手段としての偏光板1012、レンズ1015、レンズ1024、偏波制御手段としての偏光板1027、アライメント手段1030およびフォトダイオード1033が、光による第三の検出系をなす。

【0122】

第一、第二、第三の検出系はそれぞれフォトニック結晶905、906、907に対応している。偏光板1010、1011、1012は光をセンサチップ面に対してTM偏光に制御するものである。

【0123】

半導体レーザ1004、1005、1006はそれぞれ、三種類の抗体が別々に担持されたフォトニック結晶905、906、907のフォトニックバンド構造におけるフォトニックバンドギャップのバンド端領域中心付近の波長を発生させるものである。よって半導体レーザ1004、1005、1006は異なる波長の光を発生させるものである。

【0124】

電磁波発生手段1001、1002、1003からの3つのレーザ光1016、1017、1018は偏光板、レンズを通して、センサチップの一方の三本の光導波路908に結合され導波路中を伝播してフォトニック結晶905、906、907に達する。3つのフォトニック結晶からの三本の光はもう一方の三本の導波路909を通して、信号光1019、1020、1021としてセンサチップ外に出射され最終的には、それぞれに対応したフォトダイオード1031、1032、1033により測定される。

【0125】

本構成は、フォトニック結晶ごとに光源と光学系が必要であるが、フォトニック結晶905-907を共通化できるというメリットがある。また、それぞれ光路が独立なので、バンドギャップはお互いに無関係に任意に選ぶことができ、任意の結合物質について検出することも利点である。また、フォトニック結晶もすべて図9の構造でなくてよく、一部または全部をA-2、A-3で説明した構成で置き換えてもよいことは言うまでもない。

【0126】

抗原の分散された流体を流路からフォトニック結晶に流す前と後では、抗原抗体反応に

より、フォトニック結晶の特性が変化するので、バンド端における透過率が変化する。つまり、抗原抗体反応前後でのそれぞれのフォトニック結晶905、906、907のバンド端領域内の波長の光の透過強度を測定、比較することにより、流体中の三種類の抗原を同時に検出することができる。抗体の種類を変えることにより、検出する標的物質である抗原の種類も選択することができる。

【0127】

また、本実施形態において、三つのフォトニック結晶に担持された三種類の抗体に特異的に結合する三種類の抗原以外の物質が、流体中に存在しているとしてもそれらは、フォトニック結晶に担持された抗体と特異的に結合するものではないので、目的とした三種類の抗原を選択的に検出することができる。

【0128】

C-2. 単一光源で測定する場合

図30は、一つの電磁波発生手段で、複数の標的物質を検出するための本発明におけるセンサの1例を示す図である。

【0129】

センサチップ1101は、障壁部1102、光導波路1139、1140、光導波路と障壁部の隙間1141、流路1103、フォトニック結晶1104、1105、1106、よりなるものである。

【0130】

フォトニック結晶1104、1105、1106はC-1と同じく図9の構造のものをを用いるが、それぞれのフォトニック結晶1104、1105、1106は、その空構造側の表面に三種類の異なる抗体が別々に担持された状態におけるフォトニックバンドギャップのバンド端がほぼ同じ波長の光に相当するように、その構造が設計されているものである。抗体が担持された状態で同じバンド端を持つためには、それぞれのフォトニック結晶は異なる周期構造を持つ必要がある。

【0131】

電磁波照射手段1107は、レーザ1108、レーザからの1本のレーザ光を3本に分離するためのビームスプリッター1109、ミラー1110、ビームスプリッター1111、ミラー1112、よりなるもので、レーザ1108の射出する光の波長はフォトニック結晶の検出につかうバンド端に一致させている。

【0132】

本実施形態では、外部共振器付きの半導体レーザ装置を用いる。この半導体レーザからの1本のレーザ光1113は3本のレーザ光1115、1116、1117に分離されて電磁波照射手段から射出され、アライメント手段1118、1119、1120、偏光制御手段である偏光板1121、1122、1123、レンズ1142、1143、1144を通り、センサチップ1101の一方の3本の光導波路1139にそれぞれ導入される。

【0133】

3本の光導波路1139を伝播した光は3つのフォトニック結晶に到達し、フォトニック結晶を透過した光はもう一方の光導波路1140を伝播し、レンズ1145、1146、1147、偏光制御手段である偏光板1130、1131、1132、レンズ1148、1149、1150を通り、分光器1133、1134、1135に導入されスペクトル検出器1136、1137、1138により測定される。

【0134】

抗原が分散された流体を流路からフォトニック結晶に流すことにより、フォトニック結晶における抗原と抗体の抗原抗体反応により、抗原がフォトニック結晶の空構造側の表面に担持された抗体に結合し固定化するため、フォトニック結晶のフォトニックバンド構造におけるフォトニックバンドギャップのバンド端がシフトし、透過率が変化する。この変化を測定することにより、抗原を検出する。

【0135】

本例のセンサ構成によっても3種類の標的物質である抗原を同時に検出できる。透過率の変化から、抗原の種類を特定したり、濃度を算出したりすることも可能である。

【0136】

フォトニック結晶はお互いのバンドギャップ端を一致させる必要があるが、それによって光源が共通化でき、検出系を含めて光学系は同じのもを用いることができる。

【0137】

図33はさらに別の直列と並列の併用配置の例である。図33中の下図は上図のCDにおける断面を示す。

【0138】

図33のセンサチップ1432は、異なる種類の抗体が別々に担持された3つのフォトニック結晶が直列に配置された流路を3本並べて設けた構成のセンサである。9つのフォトニック結晶に担持された9種類の抗体と特異的に結合する9種類の抗原が、流路を流れる被検査液から検出できる。

【0139】

3本の流路1403、1404、1405は、基板1432の上に絶縁層1401を介し、側壁部1402を隔てて形成されている。各流路は、フォトニック結晶が配置された位置の前で、45°を2回、計90°曲げられている。またフォトニック結晶が配置された位置の後ろでも、45°を2回、計90°曲げられている。

【0140】

波長可変レーザ1415から出射されたレーザ光1417は、レーザ光のビーム径を小さくするためのビームシェイパー1416を通り、ビームスプリッタ1418、1419とミラー1420で3つに分岐され、アライメント手段1421と偏光板1422を経て、流路の90°折れ曲がった部分から3本の流路1403、1404、1405に導かれる。それぞれの光1423、1424、1425は流路に平行に伝播し、直列に配置されたフォトニック結晶の組(1406、1407、1408)、(1409、1410、1411)および(1412、1413、1414)を透過し、もうひとつの90°折れ曲がった部分から外部に出てくる。出てきた光は、信号光1426、1427、1428として偏光板1429を経て3つの検出手段1430に入る。

【0141】

本実施形態においては、センサチップ1434や光による検出系が同一基板1432上に実装されているが、センサチップ1434の流路の両端は本センサまたは本センサ外の流路に結合されているものとする。図にあるように、センサチップ1432には3つの流路が形成されており、それぞれの流路には異なる種類の抗体が固体部分の空構造側の表面に担持された3つのフォトニック結晶が配置されている。

【0142】

各流路に配置された3つのフォトニック結晶のフォトニックバンドギャップは、波長帯域が互いに重ならないように設計されている。異なる流路上のフォトニック結晶は、バンドギャップが重なっていてもよい。1435は流体の流れる方向である。

【0143】

波長可変レーザの波長可変帯域は、9つすべてのフォトニック結晶の、検出に用いるバンド端の範囲をすべて覆っているものとする。フォトニック結晶からの3本の信号光1426、1427、1428はそれぞれ偏光板1429を通して、スペクトル測定手段であるスペクトル検出器1430で測定される。

【0144】

測定の手順は、以下のとおりである。波長可変レーザ1415の波長がスキャンされ、各々の流路のフォトニック結晶のバンド端波長の光の透過率が測定される。標的物質が付着したフォトニック結晶は、バンド端波長がシフトするので透過率変化として測定される。バンド端は、流路内では他のフォトニック結晶のバンドギャップの外にあるので、他のフォトニック結晶にさえぎられることなく透過し、それぞれのバンド端波長の変化が測定できる。

【0145】

本例の構成は、波長可変レーザを用い、波長をスキャンして測定するので、異なる流路のフォトニック結晶のバンド端波長を一致させる必要はない。従って、流路ごとにフォトニック結晶の設計を変える必要はなく、流路内でバンドギャップが重ならないように設計

されていればよく、流路の本数が増えても共通のフォトニック結晶を用いることができる。また、異なる流路の信号光は別々の検出器1430で検知されるので、流路間でたとえバンド端波長が一致することがあっても区別できる。

【0146】

波長可変レーザからのレーザ光の波長を走査しながら、スペクトル検出器1430で抗原抗体反応前後での信号光のスペクトルの変化を測定することにより、同時に9種類の抗原を検出することができる。このような流路および検出系をさらに増やすことにより、さらに多くの標的物質を同時に検出できる。

【0147】

D. 流路に対し並列にフォトニック結晶を配置した構成
本発明のセンサは、複数のフォトニック結晶を流路に対して並列に配置して構成することもできる。ここでいう並列とは、フォトニック結晶が流路の方向に並んで配置されていることを意味する。流れの方向に厳密に直交している必要はなく、測定光が流路に交差して照射され、すべてのフォトニック結晶中を順に伝播するような配置であればよいことは、以下の説明から理解されるであろう。

【0148】

フォトニック結晶を並列に3個配置したときの構成例を図31に示す。

【0149】

センサチップ1201は、側壁部1202に挟まれた領域に幅 $100\mu\text{m}$ 、高さ $1\mu\text{m}$ の流路が形成され、流路の一部に3つの図8の円柱構造のフォトニック結晶が流路の幅方向に並べて配置されている。フォトニック結晶は、円柱が固定されている基板面が一致するように並べて配置されている。光路はy軸に平行で、すべてのフォトニック結晶1204ないし1206を貫くようになっている。矢印1216は流体が流れる方向を示す。

【0150】

フォトニック結晶は今までの例で用いたもののうちどれでも使用できるが、いずれの場合も1つの光路上にくるように並列配置される。図31の構造のフォトニック結晶を用いるときは、各フォトニック結晶は、図24、25と同じように周期構造面が流れと平行にかつ円柱を支持する基板面が1つの面を構成するように配置される。図9の細孔構造のフォトニック結晶を用いるときは、各結晶の二次元面(YZ平面)は光の入射方向(Y軸)に平行且つ流れの方向(X軸)に直交するように配置される。

【0151】

3つのフォトニック結晶1204、1205、1206は、異なる3種類の抗体がそれぞれに担持されているときに、フォトニックバンドギャップの帯域がお互いに重ならないように設計されている。たとえば、フォトニック結晶1204のバンドギャップが 1350nm から 1400nm 、1205のバンドギャップが 1450nm から 1500nm 、1206のバンドギャップが 1550nm から 1600nm であるように設計される。バンドギャップが重なりを持たないので、1つのフォトニック結晶のバンドギャップ端の波長の光は、他のフォトニック結晶中を透過する。そのため、他のフォトニック結晶の存在にかかわらずそれぞれのバンドギャップ端のシフトを独立に測定することができる。

【0152】

光源は波長可変レーザ1108である。波長可変レーザ1108の波長可変帯域はすべてのフォトニック結晶のバンドギャップ端波長をカバーするものとする。

【0153】

レーザ1208を含む光(電磁波)照射手段1207からのレーザ光1209をアライメント手段1210、偏光板1211、レンズ1212を通して、光導波路1220に導入する。光導波路1220を伝播した光はフォトニック結晶1204に入射し、1204を透過した光はフォトニック結晶1205に入射し、そのうち1205を透過した光は、フォトニック結晶1206へ入射し、すべてのフォトニック結晶を透過した光が光導波路1221を伝播して外部へ信号光1231として出射される。

【0154】

この信号光1231はレンズ1218、偏光板1214、レンズ1219、を通り、スペクトル測定手段

であるスペクトル検出器1215で測定される。スペクトル検出器は、分光器を備えたCCD検出器や、光スペクトルアナライザーなどを用いる。

【0155】

測定は、波長可変レーザの波長をスキャンして行われる。もしくは、3つのフォトニック結晶のバンドギャップ端波長を切り替えて行われる。

【0156】

まず、フォトニック結晶1204のバンドギャップ端の波長が照射されると、標的物質が付着した場合はバンドギャップ端がシフトするので、その光の透過率が変化する。付着前に透過状態にあり、付着によってバンドギャップ内にくるとすると、透過しなくなる。この変化範囲は、他のフォトニック結晶1205、1206のバンドギャップ外の帯域であるから、この波長の透過率が変化したときは、すなわちフォトニック結晶1204のバンド構造変化であると特定できる。

【0157】

次いで、光源光がフォトニック結晶1205のバンド端波長に切り替えられる。検出前に透過状態であったとすると、この波長の光の透過率の低下が観測されたときは、フォトニック結晶1205のバンド構造変化があったことがわかる。

【0158】

次いで、フォトニック結晶1206のバンドギャップ波長に切り替えて同様に測定する。このようにして3つのフォトニック結晶の特性の変化をすべて検出することができる。

【0159】

本構成は、フォトニック結晶のバンドギャップが重ならないように設計し、かつ光源波長をスキャンする必要があるが、測定光学系は1つの光路ですみ、検出手段も1つですむ。

複数のフォトニック結晶が流路に並列配置されたセンサチップを複数個用いて、さらに多くの種類の標的物質を検出するための構成例を図32に示す。

【0160】

センサチップ1201、1301は図31におけるセンサチップと同様の構成をしているものだが、2組の並列配置されたフォトニック結晶1204、1205、1206および1304、1305、1306が、別の流路上に置かれている。光源は共通で、光はハーフミラー1310で分岐され、それぞれの流路に置かれたフォトニック結晶に入射する。

【0161】

フォトニック結晶1204、1205、1206、1304、1305、1306に担持されている抗体の種類はすべて異なるものである。また、抗体が担持された状態でのフォトニック結晶1204、1205、1206のフォトニックバンドギャップがお互いに重ならないように、同じく抗体が担持された状態でのフォトニック結晶1304、1305、1306のフォトニックバンドギャップがお互いに重ならないように、各フォトニック結晶は設計されている。並列配置の組が異なるフォトニック結晶同士はバンドギャップが重なっていてもよい。

【0162】

広帯域発光ダイオード1307とそれをコリメートするための光学系1325とからなる電磁波照射手段1326からの光1308はハーフミラー1310により2本の光1309、1314にわけられる。広帯域発光ダイオードとしては、SLD(Super Luminescence Diode)を用いている。

【0163】

光1309は偏光板1311、レンズ1327を通り、センサチップ1301へと導入され、光1314はミラー1312によりアライメントされて偏光板1313、レンズ1328を通過して、センサチップ1201へと導入される。センサチップからの信号光1315、1319は、C-2の実施形態の場合と同様に最終的にスペクトル測定手段であるスペクトル検出器1317、1320により測定される。

【0164】

このようにして、すべてのフォトニック結晶に担持されている抗体の種類が異なる場合、センサチップ1201、1301に対応したスペクトル検出器1320、1317で、抗原抗体反応の前後での各センサチップからの信号光のスペクトルの変化を測定することにより、6種類の

抗原の検出を同時に行うことができる。

【0165】

E. 直列配置と並列配置の併用

上述した、直列配置及び並列配置の実施形態の説明から、1つの流路に、3個ずつ並列配置されたフォトニック結晶が1つの流路内に直列に置かれていてもよいことは、言うまでもない。

【0166】

7. ファイバを応用したセンサ

通常の光ファイバのクラッドに相当する部分に空孔を設け、実効的な屈折率を小さくした光ファイバが米国特許6334019で提案され、ホーリー(holey)ファイバとして知られている。高屈折率材料からなるコア部と、コア部と比較して低屈折率材料から成るクラッド部との界面における電磁波の全反射を用いた従来の光ファイバなどに対し、コア部とクラッド部の材質が同じであってもよく、新しい光ファイバとして注目されている。固体部分としてはガラスやプラスチック材料が用いられる。ホーリーファイバにおいては孔はその長さ方向に連続して存在し、断面は固体部分のコアと、その周りの中空領域からなる。中空領域は空孔が規則的に配列している場合と、ランダムな場合とがある。空孔の規則配列が周期的で、フォトニック結晶と同じくバンドギャップを持つ場合は、フォトニック結晶ファイバと呼ばれる。

【0167】

フォトニック結晶ファイバは、ファイバの長さ方向に垂直な断面において、動径方向にまたはその面内で孔が周期的に並んでいるもので、その周期構造がフォトニックバンドギャップを持ち、それによって電磁波を動径方向に閉じ込め、低損失でファイバ内を伝播させるものである。

【0168】

本発明のセンサにこのホーリーファイバとフォトニック結晶ファイバを用いることができる。

【0169】

センサは、あらかじめ孔の表面に検出対象である標的物質と選択的に結合反応を起こす結合物質を担持させ、そのような孔の中を標的物質が含有された流体すなわち被検査液を流すように構成される。被検査液が孔の中を流れる際に、流体中の標的物質とホーリーファイバの孔の表面に担持された結合物質の間で選択的な結合反応が起こり、ホーリーファイバの特性、具体的には、ある波長の電磁波の透過率や反射率が変化する。

【0170】

したがって、結合反応前後での信号電磁波の変化を測定することにより、流体中の標的物質の検出、定量的には濃度などを測定することができる。また、センシングの一連の過程に必要な部位をすべて備えているため、高効率かつ簡便にセンシングを行うことができる。

【0171】

特にホーリーファイバをフォトニック結晶ファイバとすれば、標的物質と結合物質の結合反応の前後での信号電磁波の変化をより感度よく測定することができる。

【0172】

ホーリーファイバ自体を流路全体に用いてもよいが、別の流路の少なくとも一部にホーリーファイバを配置して、その孔の中に流体を流してセンシングを行うこともできる。

【0173】

ホーリーファイバ自体が流路としての役割を果たすので、流路が簡素に構成でき、センサの作製が容易になる。

【0174】

ホーリーファイバの孔内の物質の物性や種類、固体部分の物性や種類、センサを構成する材料の物性や種類、また温度などの環境因子により、電磁波に対するホーリーファイバの特性が変化するため、この変化を検出することにより標的物質を検出することもできる。

。例えば、ホーリーファイバの孔内を標的物質を含む流体が流れる場合と孔内が標的物質を含まない流体で満たされている場合では、ある波長の電磁波のホーリーファイバに対する透過率や反射率が変化することなどが挙げられる。標的物質が空構造内に導入されたことによるこの特性変化を検出することにより、標的物質を検出することができる。

【0175】

図34は本実施形態に用いるホーリーファイバ1501の断面を表示した図である。1501は、固体部分の1502と孔1503によりなり、孔1503は図中のファイバの長さ方向に垂直な面内に三角格子状に配列していて、ファイバの長さ方向に面方向においてフォトニック結晶を形成しているが、その中心部分は周期性を乱すように孔が除かれている。この部分はフォトニック結晶に対しては欠陥として働き、本フォトニック結晶ファイバにおいては、コア部と称する。

【0176】

また孔1503よりなるフォトニック結晶はフォトニックバンドギャップを有していて、このフォトニックバンドギャップの範囲内の波長を有する光をコア部に伝播させる。この光はファイバの長さ方向に面内方向にはフォトニックバンドギャップの存在により伝播できず、コア部をファイバの長さ方向に伝播することになる。

【0177】

しかし、何らかの影響でコア部の周りのフォトニックバンド構造が変化して、コア部を伝播していた光の波長がフォトニックバンドギャップの範囲外にはずれた場合は、コア部の周りのフォトニック結晶を透過して、ファイバから放射されることになる。つまり、孔内に結合物質を担持したフォトニック結晶ファイバの孔に標的物質が分散された流体を流した場合、結合反応によりフォトニック結晶ファイバのバンド構造が変化するので、結合反応前後でのフォトニック結晶ファイバからの放射光強度の変化を測定すれば、標的物質を検出することができる。

【0178】

フォトニック結晶でないホーリーファイバにおいては、コア部とクラッド部の界面における電磁波の全反射を利用してコア部に電磁波を閉じ込めて伝播させる。この場合は、ホーリーファイバの一部を曲げて、その部分の表面からアライメント手段を用いて照射位置と照射角度とを決めて電磁波を照射することにより、コア部を伝播する電磁波を生じさせることができる。照射位置とは、ホーリーファイバの電磁波が入射される領域をいい、照射角度とは、照射する電磁波の、ホーリーファイバの一つの方向を基準としてその基準からの角度または方向をいう。

【0179】

また、検出する側もホーリーファイバの一部を曲げておけば、その部分の表面から電磁波が外に洩れ出てくる。結合物質と標的物質の結合反応前後で、ホーリーファイバのコア部への電磁波の閉じ込め条件または閉じ込めの強さが変化すると、ホーリーファイバの曲げた部分において、もれてくる電磁波の強度が変化する。この変化を検出することにより、標的物質の検出を行うことができる。

【0180】

図35は図34のフォトニック結晶ファイバ1501を用いて標的物質を検出するためのセンサの構成例を示す図である。

【0181】

図35に示すフォトニック結晶ファイバはそのコア部をとる断面を示していて、1504がコア部、1601が孔が存在する領域を表しており、図では2本の孔の断面が描かれているが実際にはもっと多くの孔がある。1602は流体の流れる方向を全体的に表した図である。

【0182】

偏波保持シングルモード光ファイバ1603からの光1606の波長は、フォトニック結晶ファイバ1501の孔内に抗体が担持されただけの状態では、フォトニック結晶ファイバのフォトニックバンドギャップの領域にあり、フォトニック結晶ファイバの孔内で抗原抗体反応が起こり抗原が抗体に結合すると、フォトニック結晶ファイバのフォトニックバンド構造の

変化に伴い、フォトニックバンドギャップの領域からはずれるように選んである。

【0183】

また、1603からの光1606はレンズで絞られて、フォトニック結晶ファイバのコア部に導入される。このとき、導入する光が入りやすいようにフォトニック結晶ファイバの光を導入する部分は曲がり部1613を有し、また導入口1605は図のような形に切削、研磨されている。検出側にもやや曲がった部分である曲がり部1614を設け、信号光が放射しやすいようにしてある。

【0184】

抗原が分散された流体がフォトニック結晶の孔内に流される前は、光1606は非常に強くコア部1504に閉じ込められているので、100パーセント近くの光が1607のようにフォトニック結晶ファイバのコア部に沿って伝播する。抗原が分散された流体がフォトニック結晶の孔内に流されて、孔内で抗原抗体反応が起こり抗原が抗体に結合する量が増えれば、光1606のコア部1504への閉じ込めは弱くなり信号電磁波である光1608の強度が大きくなる。信号光1608をレンズ1609、偏光板1610、レンズ1611を通してフォトダイオード1612で検出する。

【0185】

抗原抗体反応前後での信号光強度の変化を測定することによって、流体中の抗原を検出する。複数のフォトニック結晶ファイバを用いることにより、複数の種類の標的物質を検出することができる。

【0186】

フォトニック結晶ファイバを通常のホーリーファイバに置き換えることもできる。電磁波の入射と検出も同じようにしてできる。

【0187】

フォトニック結晶ファイバを用いたセンサのもう一つの例を図36、37に示す。

【0188】

図36は本実施形態に用いるフォトニック結晶ファイバ1701の断面を表示した図である。1701は、固体部分の1702と孔1703によりなり、孔1703は図中のファイバの長さ方向に垂直な面内に三角格子状に配列していて、ファイバの長さ方向に面方向においてフォトニック結晶を形成しているが、その中心部分は周期性を乱すように孔が除かれている。この部分はフォトニック結晶に対しては欠陥として働き、本フォトニック結晶ファイバ1701においては、コア部1704と称する。

【0189】

フォトニック結晶ファイバ1701の直径は100 μ mである。コア部1704のまわりのフォトニック結晶はそのバンド構造にフォトニックバンドギャップを有するが、コア部も含めて考えた場合、フォトニックバンドギャップ中に非常に狭い波長帯域の光の伝播が可能な領域すなわち欠陥準位が存在するように、コア部を設計することができる。本フォトニック結晶ファイバ1701のコア部はそうように設計して作製してある。またフォトニック結晶ファイバ1701の固体部分1702の孔側の表面には、結合物質としての抗体があらかじめ担持してある。

【0190】

図37はフォトニック結晶ファイバ1701を用いて標的物質としての抗原を検出するためのセンサの構成を示してある。下図は上図中のEFにおける断面図である。

【0191】

モールド法により1801のようなセンサチップを形成する。センサチップ1801は縦1.5mm、横1mmほどの大きさで、中央部分の溝1815にフォトニック結晶ファイバ1701を溝に沿ってはめ込み、溝1815とフォトニック結晶ファイバ1710の隙間を樹脂で埋めてある。また、光を導入する部分1803は図のように部分的にえぐられた形状をしておりその幅は約200 μ mである。光を導入する部分1803は障壁部1804により溝1815と10 μ m隔てられている。

【0192】

偏波保持シングルモードファイバからの光1809の波長は、フォトニック結晶ファイバの欠陥準位に相当する波長帯域の一つとなるように選んである。光1809は、偏光板1807によりセンサチップ1801の面に対してTE偏光になるように制御されて、レンズを通してフォトニック結晶ファイバ1701に導入される。フォトニック結晶ファイバ1701から出射される信号光1813を、レンズ1810、偏光板1811、レンズ1812を通して、フォトダイオード1814で検出する。

【0193】

フォトニック結晶ファイバ1701の孔内に抗原を分散させた流体を流すことにより、抗原抗体反応が起こり、フォトニック結晶ファイバのフォトニックバンド構造が変化し、フォトニックバンドギャップの領域の中の欠陥準位が変化またはシフトする。このことにより、反応が起こる前の欠陥準位に相当する波長に合わせていた光1809のフォトニック結晶を通しての透過光すなわち信号光1813の強度が変化する。このように抗原抗体反応前後での信号光強度の変化を測定することにより、標的物質である特定の種類の抗原を検出することができる。

【0194】

ホーリーファイバを用いることにより、孔を流路とすることができるので、先に説明したような流路の中にフォトニック結晶を作りこむ必要がなく、センサ装置の作製が簡単になるとともに、構成も簡素にまた小型にできる。

【0195】

断面がホーリーファイバの外径に等しい径を持つ円形状の溝を流路として、その溝の一部にホーリーファイバを溝に平行に組み込むだけでも、結合反応による変化を検出する部分と流体の流路部分を形成することができる。

【0196】

さらに、ホーリーファイバは光を伝播するコア部とクラッド部からなるが、このような構成でコア部に電磁波を伝播させることにより、電磁波の伝播経路はホーリーファイバ内に存在することになり、センサ全体としてのサイズを小さくすることができる。

【0197】

8. 流路

本明細書における流体を流すための流路について以下に説明する。流路は基体の表面もしくは内部に形成された溝あるいは孔によって構成される。

【0198】

基体の材質に関しては、流す流体に対して耐性のある材質であれば特に制限はないが、流路の少なくとも一部分は、センシングに用いる波動を透過する材質で構成されている必要がある。基体の材質の例としては、例えば石英ガラス、ソーダガラス等のガラス材料、シリコン、ガリウムヒ素等の半導体材料、アルミニウム、ステンレス等の金属材料、PMM A (ポリメチルメタクリレート)、COP (シクロオレフィンポリマー)、PC (ポリカーボネート)、アクリル樹脂等の樹脂材料が挙げられる。

【0199】

流路の幅、深さは、流路中に本明細書における周期構造を配置可能な大きさであれば特に制限はない。流路となる溝もしくは孔の形成方法は、基体の材質に合った加工方法から選択する。加工方法の例としては、例えば、切削加工等の機械加工、射出成型、レーザ加工等が挙げられる。

【0200】

またフォトリソグラフィとドライエッチングやウエットエッチングを組み合わせた半導体加工技術を用いることも可能である。例えば、シリコンを半導体プロセスにより、幅100マイクロメートル、高さ100マイクロメートルにより加工したものなどが挙げられ、その中の一部、幅100マイクロメートル、高さ100マイクロメートル、流路の長さ方向に平行な方向の長さが50マイクロメートルの領域に流路と同じ材料のシリコンの固体部分と空構造からなる周期構造を配置した構成などが挙げられる。

【0201】

このように波長の短い電磁波を扱い、波長に対応した周期を持つ周期構造を用いてセンサを構成することにより、センサ自体を非常に小型化することができる。

【0202】

9. センサのその他の構成

本発明における光あるいは電磁波照射手段は、センシングに用いる光の発生源としてレーザを含む。レーザからの光をレンズなどによりコリメートすることによりセンシングのための照射光とすることができる。本明細書中では、電磁波照射手段とはセンシングに適した電磁波を発生、出射するための構成要素をすべて備えたものをいう。

【0203】

本発明のセンサは信号電磁波を測定するための電磁波検出器を備えている。電磁波照射手段からの電磁波は周期構造に照射され、周期構造中を伝播して透過した信号電磁波、または反射した信号電磁波を、電磁波検出器を用いて測定する。電磁波検出器としては、フォトダイオードやCCD(電荷結合素子)検出器などが挙げられる。測定結果は不図示のコンピュータなどに送られて抗原抗体反応の前のデータと後のデータが比較され、あらかじめ定めた以上の差があれば標的物質が検知されたとして表示または記録される。

【0204】

本発明のセンサは偏波制御手段を具備し、照射する電磁波の偏波を制御することができる。本明細書中において偏波とは、電磁波の電場の空間的な偏りのことをいい、例えば電磁波が可視光や赤外光、紫外光などの光である場合、偏光と称する。例えば電磁波が光の場合、偏波制御手段としては、偏光子、グランテーラープリズムや $1/2$ λ板などが挙げられる。本発明のセンサに用いるファイバまたはフォトニック結晶は、その構造によって扱う電磁波の偏波依存性を有する場合がある。2次元のフォトニック結晶などはその構造的な異方性から、偏波依存性は顕著である。電磁波に対する偏波依存性を有する場合、上記の偏波制御手段を用いて照射する電磁波をセンシングに適した偏波にすることにより、標的物質の検出を高感度に明確に行うことができる。

【0205】

本発明のセンサにアライメント手段を具備することにより、照射する電磁波の方向、角度、位置などを制御することができ、信号電磁波を効率的に検出することができる。照射位置とは、フォトニック結晶またはホーリーファイバの電磁波が入射される部位をいい、照射角度とは、照射する電磁波の、周期構造またはホーリーファイバの一つの方向を基準としてその基準からの角度または方向をいう。

【0206】

例えば、両端から同距離の領域に結合物質が最も多く担持されている長さ1ミリメートルのガラス製のホーリーファイバに電磁波を照射し、反射する電磁波を信号電磁波として検出する場合、アライメント手段を用いることにより、ホーリーファイバの両端から同距離つまり端から0.5ミリメートルの領域を照射位置として、また信号電磁波の強度が最大になる照射角度つまり基準となるホーリーファイバの長さ方向からの角度を例えば30度になるように、照射位置と照射角度を制御して電磁波を照射することができる。このことにより、検出する信号電磁波の強度を大きくしたり、波長などの特性を明確にしたりすることができ、標的物質の検出を効果的にまた効率よく行うことができる。

【0207】

また本発明のセンサに温度制御手段を具備することにより、センサの特性を安定化しセンシングを安定にまた高感度に行うことができる。本明細書中での温度制御手段は、フォトニック結晶、ホーリーファイバ、フォトニック結晶ファイバのいずれかまたは、流路の温度を制御することができるものである。例えばペルチェ素子上にフォトニック結晶を配置しペルチェ素子をコントローラによりフィードバック制御することにより周期構造の温度変動を制御することなどが挙げられるが、この場合ペルチェ素子とそのコントローラの両方を含んだものを温度制御手段と称する。

【0208】

10. 検査対象

本発明において検査対象となる流体は、気体もしくは液体であるが、流動性があれば固体成分を含んでいてもよい。

【0209】

本発明のセンサで検出すべき標的物質は、前記気体性流体或いは液体性流体中に混合、或いは溶解された形で存在する。気体中の標的物質を検出するセンサとしては、車の排気ガス中の一酸化炭素などを検出するガスセンサ、工場やオフィスにおいて作業環境に影響を与える粉塵、硫黄酸化物などを検出するセンサなどを挙げることができる。液体性流体中に含まれる標的物質を検出するセンサは、大別すると、

(1)環境汚染物質センサ

(2)化学工業、食品工業、薬品工業等の産業での工程・品質管理用、コンビナトリアル合成・コンビナトリアルスクリーニング用センサ

(3)疾病、健康状態診断用センサ

がある。

【0210】

(1)としては、は河川・湖沼・海水の水質分析センサ、農林業排水等における農薬分析センサ、環境ホルモン分析センサ等がある。また、土壌や固形廃棄物中の環境汚染物質を標的物質として検出する場合には前記環境汚染物質を土壌或いは固形廃棄物から液性媒体により抽出することにより、場合によってはフィルター等で固形成分を除去した試料を、液性流体として本発明のセンサにより検出することができる。

【0211】

(2)の例としては、食品センサや化学工業や薬品工業におけるコンビナトリアル合成・コンビナトリアルスクリーニング用センサがある。特に薬品工業における創薬分野では、近年タンパク質或いはペプチド間の相互作用、遺伝子と転写因子のようなタンパク質との相互作用が解明されつつあり、それらがタンパク製剤や遺伝子製剤として応用され始めており、特定のDNAやタンパク質或いはペプチドを結合物質として本発明の固体部分に固定化しておき、膨大なライブラリ中から前記結合物質に特異的に結合する標的物質としてのDNAやタンパク質、ペプチドあるいは化学合成化合物を検知し、有用な薬理作用を有する標的物質をスクリーニングすることが可能である。

【0212】

(3)には、被験者の血液等の体液、或いは患部細胞より液体抽出した溶液に含まれる疾病マーカーと呼ばれるタンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、ペプチド或いはその複合体を標的物質とし、これらに特異的な抗体を結合物質として、前記標的物質を流路を通して導入し、特異的結合を進行せしめることにより検出を行う形態がある。別の形態として、特定の疾病に関係する遺伝子の一部を一本鎖の状態で結合物質(DNAプローブと称される場合もある)として、被験者の細胞より抽出した試料を流路を通して導入し、遺伝子の相補的特異結合を進行せしめることにより検出を行う形態がある。

【0213】

11. 標的物質と結合物質

本発明で用いるフォトニック結晶の構造材表面には検出する対象となる標的物質と結合する結合物質が配置されている。

【0214】

本発明のセンサが検出の対象とする「標的物質」として特に有効である「標的物質」は、生理学的に有用であり、多くの場合、検体試料中では、その他の物質と混在しているか、あるいは、他の物質の混在がない、単一体であっても、広範囲に低濃度で存在しているものである。従って、検体試料中に含有されている、「標的物質」のみを選択的に検出する手段・方法が求められている。

【0215】

本発明のセンサを用いた方法では、前記目的のために、「標的物質」のみを捕捉する上で好適に利用可能な、「標的物質に対して結合親和力を有する物質(以下、「結合物質」と記載する場合もある)」を用いる。

【0216】

本発明が検出の対象とする「標的物質」ならびに「標的物質に対して結合親和力を有する分子(結合物質)」の具体的な例として、核酸、タンパク質、ペプチド、糖鎖、脂質、および低分子化合物、あるいはこれらの複合体、さらには、これらの分子を部分的に含んでなる物質を挙げることができる。当該タンパク質が免疫反応体であれば、例えば、抗体、抗原、ハプテン、あるいはこれらの錯体が可能である。

【0217】

標的物質が抗体であれば、結合物質は該抗体と結合する抗原であり、標的物質が抗原であれば、結合物質は該抗原と結合する抗体である。

【0218】

本発明のセンサは更に、標的物質がDNAあるいはオリゴヌクレオチドであり、結合物質が標的DNAと相補的に結合するDNAあるいはオリゴヌクレオチドである場合も適応可能である。なお、結合物質は直接フォトニック結晶の構造材についていてもよいし、両者を結びつける支持物質を用いて支持物質に結合物質をつけ、同時にこの支持物質をフォトニック結晶の構造材にも付けることにより、実質的に結合物質が構造材に支持されているような構造でもよい。

【0219】

結合物質と標的物質の組み合わせについては前述のような抗原と抗体、DNA同士のハイブリダイゼーション以外に酵素と基質、ホルモンとレセプタ、アビジン或いはストレプトアビジンとビオチンのようなタンパクと低分子化合物との組み合わせ、レクチン(コンカナバリンA)とセロオリゴマーのようなタンパクと糖鎖の組み合わせ、転写因子のようなタンパク質と核酸DNAの組み合わせを挙げることができる。特に抗体と低分子化合物の組み合わせでは、当該低分子物質は「ハプテン」と称され、通常アシストタンパクが結合した形で用いられる。また、通常の抗原抗体反応でも、標的物質が抗体の場合、本発明のセンサの効果を向上させる目的で予め二次抗体と結合した形で用いることも可能である。同様の目的で、金属コロイドや半導体量子ドット粒子を予め標的化合物に結合させておくことも可能であるが、本発明のセンサにおける空隙容積を勘案する必要がある。

【0220】

なお、本発明のセンサでいう標的物質と結合物質との「結合」は、結合対の要素、すなわち、化学的あるいは物理的作用により一方の分子が他方の分子に特異的に結合することである。

【0221】

周知の抗原・抗体反応による、抗原と抗体間の結合はもとより、ビオチンとアビジン、炭水化物とレクチン、核酸・ヌクレオチドの相補配列間、作動体と受容体分子、酵素補助因子と酵素、酵素抑制剤と酵素、ペプチド配列とその配列あるいはタンパク質全体に特異な抗体、ポリマーの酸と塩基、色素とタンパク質バインダー、ペプチドと特異タンパク質バインダー(リボヌクレアーゼ、S-ペプチドおよびリボヌクレアーゼS-タンパク質)、糖とホウ酸、および結合アッセイにおける分子会合を可能とする親和力を備えた同様の分子対の間における結合が挙げられるが、これに限定するものではない。

【0222】

さらに、結合対として、組換え技術あるいは分子工学により製造される分析物類似体あるいは結合要素など、元の結合要素の類似体である要素を挙げることができる。

【0223】

結合要素が免疫反応体であれば、例えば、抗体、抗原、ハプテンあるいはこれらの錯体が可能であり、「抗体」を用いる場合、単クローン抗体あるいはポリクローナル抗体、組換えタンパク質型抗体あるいは天然型抗体、キメラ抗体、混合物(単数あるいは複数)、単鎖抗体提示ファージ抗体(ファージ全体を含む)、単鎖抗体を提示するその断片(単数あるいは複数)、ならびに抗体およびタンパク質の結合要素の混合物でよい。

【0224】

近年、進化分子工学の発達により、ランダムなオリゴヌクレオチド・ライブラリーから

蛋白質等の標的分子に対して高いアフィニティーを有する核酸分子、すなわちアプタマー(核酸抗体と称される場合もある)をスクリーニングする技術("systematic evolution of ligands by exponential enrichment"; SELEX or in vitro selection)が開発された。

【0225】

このアプタマーを用いるスクリーニング方法を用いて、抗体よりも迅速且つ容易な高アフィニティー・リガンドの調製が数多く報告されている(例えば、Nature、355: 564(1992)、国際特許出願WO92/14843号公報、特開平8-252100号公報、特開平9-216895号公報等)。

【0226】

あるいは、タンパク質である核酸の転写因子と、ある特定の塩基配列を含む核酸との結合に関しても、疾病発生の原因究明や、さらには、効果的な診断・治療への応用も期待されている。

【0227】

本発明のセンサが対象とする「結合」には、勿論、このような核酸-タンパク質間の親和性結合も包含される。

【0228】

また、本発明のセンサが対象とする「結合」には、永久的あるいは一次的を問わず、あらゆる物理的付着あるいは化学的付着、あるいは密接な特異的・選択的な会合を含む。一般に、イオン結合の相互作用、水素結合、疎水力、ファンデルワールス力などにより、対象のリガンド分子と受容体との間を物理的に付着させることができる。「結合」の相互作用は、結合により化学変化が起こる場合のように短い可能性がある。これは、結合成分が酵素であり、その分析物「結合物質」が酵素用基質である場合に一般的である。さらには、化学的連結が、永久的あるいは可逆的結合である可能性もある。結合は、特に異なる条件下において、特異的となる可能性がある。

【0229】

本発明の方法における、前記固体部分表面に固定化された結合物質と標的物質との接触は、通常、水性媒体中で行われるが、標的物質がある種の薬剤候補物質のような難水溶性分子である場合には、アルコールやアセトン、DMSO(ジメチルスルホキシド)やDMF(ジメチルホルムアミド)といった極性溶媒や、TweenやTriton、SDSといった界面活性剤を添加し、さらには、トルエンやキシレン、ヘキサンのような非極性溶媒を加えて、エマルジョン系で接触を行い、結合反応を促進してもよい。

【0230】

但し、これらの溶媒、界面活性剤を用いる場合には、その添加濃度は、固定化されている結合物質の親和結合機能が損なわれないような濃度範囲に選択することが必要である。

【0231】

本発明の方法における、前記固体部分表面に固定化された結合物質と標的物質との接触、結合を促進するために、結合物質の親和結合機能が損なわれない程度において、加熱手段や攪拌手段を用いることも可能であり、その際、超音波等の手段を用いることも可能である。

【0232】

前記固体部分表面への非特異吸着を防止するため、固定化される結合物質の活性を損失しないような「ブロッキング剤」で、固定化がなされていない固体部分表面部分をコーティングすると好ましい。この「ブロッキング処理」に適したブロッキング剤として、リン脂質ポリマー、コラーゲン、ゼラチン(特に、冷水魚皮ゼラチン)、スキムミルク、BSA等の血清タンパク質および、タンパク質とは反応しない疎水性部分およびも親水性部分を含む数多くの化合物が挙げられる。

【0233】

12. 結合物質の固定

本発明のセンサにおける固体部分の空構造側の表面に、標的物質に対して結合親和力を

有する分子(以下、結合物質と記載する。)を固定化する方法としては、固体部分の表面と結合物質との疎水性、イオン性、ファンデルワールス力等の物理的親和力による物理吸着によることもできるが、再現性や安定性を考慮すると、固体部分を、官能基を有する表面修飾剤で処理し、この官能基と、結合物質が有する官能基とを、そのまま、あるいは変換・修飾・活性化試薬の存在下に結合させて、不可逆的な共有結合を介在させることがより望ましい。

【0234】

そのほかにも、上記の官能基を用いて、前記固体部分表面に固定化したい「結合物質」と特異的に結合する物質(例えば、「結合物質」が抗体の場合には、プロテインAやプロテインGなど)を、その表面に結合させた後、「結合物質」と特異的に結合する物質に対して、目的の「結合物質」を特異的に結合させることにより、固体部分上に固定化することや、「結合物質」をさらに修飾した後、同様の方法で固定化することも可能である。後者の例としては、カルボキシ型構造体の表面に、試薬NHS-*iminobiotin*(Pierce製)を用いて、ビオチンを固定化し、一方、アビジンあるいはストレプトアビジンで修飾した結合物質をビオチンに特異的に結合させることで、固体部分上に固定化する方法が挙げられる。

【0235】

あるいは、結合物質を固定化する構造体を、組織や細胞ホモジェネートあるいは血清などの流体といった天然タンパク質を含む生物学的試料に接触させて、その天然タンパク質を前記構造体表面に固定化する結合物質に特異的に吸着・結合させる方法もある。

【0236】

また、別の方法としては、周知のファージ・ディスプレイ抗体選択法で用いられているように、結合物質であるタンパク質を固定化する磁性構造体を用いて、適したバクテリオファージの表面に提示される抗体部分を選択的に結合することもできる。

【0237】

また、さらに別の方法としては、ハイブリドーマ上澄み液、ファージ・ディスプレイなどの流体など、受容体を含有した生物学的試料に接触させて、生物学的試料中に含まれる受容体を、特異的に前記構造体上に固定化された結合物質に吸着させる工程も考え得る。

【0238】

本発明のセンサは、複数の標的物質を同時に検出できることを特徴のひとつとするが、流体中の標的物質を予め分離する手段を講じておくことも場合によっては有効である。この様な手段としては、前記流体が気体性流体である場合には、ガスクロマトグラフィーが一般的に用いられ、前記流体が液体性流体である場合には、液体クロマトグラフィー及び電気泳動が一般的に用いられるが、前記流体中の標的物質を分離しうる手段であればこれらに限定されるものではない。

【0239】

本発明のセンサにおいては、標的物質を蛍光物質や金属微粒子、半導体微粒子、酵素等の標識剤で標識化する必要は無いが、屈折率差が小さい場合、結合物質に対して標的物質が顕著に低分子量である等の場合には、前記標的物質を前記標識剤で標識化することが好ましい場合もある。

【実施例】

【0240】

【実施例1】

上で説明したフォトニック結晶を用いて、これに光を照射する手段としての光源と、出射光を検出する手段としての検出器を組み合わせたセンサ装置の例を以下に示す。

【0241】

図38は本発明のセンサの第1の実施例で、2000はバイオセンサの本体パッケージ、2001がフォトニック結晶構造である。図38では固体中に穴2002が周期的に並んでいるフォトニック結晶構造を示している。この穴の中を被検査液を通過させる構造となっており、表面には結合物質がついている。2003はレーザ等の光源でありコリメートした光をフォトニッ

ク結晶構造2001に照射する。フォトリック結晶を透過してきた光は信号光検出部2005に導入される。光源2003及び信号光検出部2005の働きによりフォトリック結晶構造2001を透過してきた光を検出し、フォトリックバンドギャップのエネルギーの変化を検出することにより、標的物質の有無や量を検出する。検出方法については既に述べてたとおりである。図38では照射される光が空洞部2004を経てフォトリック結晶構造2001に照射されたり、またフォトリック結晶から出てきた光が空洞部2006を経て信号光検出部2005に導入されるように示してあるが、この空洞は必ずしも必要というわけではなく、使用する光に対して透明な材質で構成されていればかまわない。

【0242】

フォトリック結晶構造としては図3や9に示したような柱状構造を周期的に配置した2次元のフォトリック結晶であってももちろんかまわない。

【0243】

検出を行うタイミングは、空構造に被検査液を流しながらでもよいし、被検査液を流し終わった後でもよいし、また被検査液を流し終えて別の液体を注入したり、あるいは被検査液を蒸発させた後でもよい。

【0244】

被検査液を流す方向は図示XYいずれの方向でもよいが、X方向に流すと、被検査液を流しながら測定するときに、標的物質がなくなったり、種類が変化するなどの被検査液の変動があっても直ちに検出されるという利点がある。

【0245】

このような構成及び作用により、本バイオセンサを用意すれば対象物質を感度よく検出ができる。

【0246】

特定の算出法により計算するユニットを設けて、標的物質の量を検出器からの出力から演算により正確に求めることができる。例えば標的物質の付着により透過光強度が変化する場合は、被検査液に含まれる標的物質の量あるいは濃度と、観察される透過光強度すなわち検出器からの出力との参照表を用意しておき、その表を用いて標的物質の量を算出する。この算出のためにはあらかじめ標的物質の量や濃度と透過光強度の参照表を作成しておくことが好ましい。

【0247】

このようなバイオセンサを実現するためには全てが一体化したパッケージになっている必要がなく、発光部や受光部がフォトリック結晶を有するパッケージの部分と別になっているもよい。この場合、受光部や発光部は繰り返し使うことができ、コストを抑えることができるというメリットがある。

【0248】

〔実施例2〕

図39は本発明のセンサの第2の実施例で、バイオセンサユニット3200には、反応物質を含んでいるフォトリック結晶3201が含まれている。外部ユニット3202には光照射手段3203、信号光検出手段3204が含まれており、これにフォトリック結晶を含むバイオセンサ3200を装着する。

【0249】

本実施例のセンサには、外部ユニットの光源で発生した光をフォトリック結晶に導くため、及びセンサユニットから出た光を外部ユニットに具備された光路検出手段である受光部に導くためのアライメント機構がついている。アライメント機構の具体的な構造としては、凸構造と凹構造を形成し、両者を接続させるような簡単なものでもよい。そのような構造の例として図39においてはバイオセンサユニット3200についての凸構造3205と外部ユニットに設けた凹構造3206を示してある。アライメント機構としては両者を接触させたあと、フォトリック結晶に入射する光の位置およびフォトリック結晶から出射する光の検出位置を調節し、さらにそれらのフォトリック結晶に対する角度を調節する機能を有していることが好ましい。

【0250】

本実施例のバイオセンサユニット3200と外部ユニット3202の組み合わせによる検出装置では、バイオセンサユニットを検体毎に変えて測定することができ、発光部及び受光部が共通に使用できるためコストが安くなる。実施例1で述べたような演算ユニットを設ける場合は、計算ユニットは外部ユニットに具備する。【実施例3】

図40および図41に本発明におけるセンサの実施例を示す。図中にx,y,z座標を定義する。図40は本実施例の鳥瞰図であり、光導波路2107を含むxz平面に平行な面における断面図が図41である。SOI(Silicon on Insulator)基板2101は基板部分2102、厚さおよそ1マイクロメートルの絶縁層2103、厚さ約200ナノメートルのSOI層2104からなるものであり、電子線リソグラフィおよびドライエッチングなどのプロセスを経てそのSOI層部分に幅約1マイクロメートルの溝2106に挟まれた幅約5マイクロメートルの二つの光導波路2107と、これら二つの光導波路2107の間の約100マイクロメートル×100マイクロメートルの領域に格子定数約400ナノメートル、孔半径約110ナノメートルの複数の孔2105が2次元面内三角格子状に周期的に配列するように作製されたものである。この周期的に配列された複数の孔からなる周期構造はフォトニック結晶として機能する。絶縁層はBOX層(Barried Oxide Layer)とも称される。また、絶縁層2103と基板部分2102のうち、SOI基板2101のフォトニック結晶が作製された領域とSOI基板2101面垂直方向において重なる領域を、基板裏面からドライエッチングを用いて除去することにより空領域2108を設け、SOI層2104に作製されたフォトニック結晶の複数の孔2105と空領域2108は空間的につながり、SOI基板2101は面に垂直方向に貫通されていることになる。空領域2108は流路の一部として機能する。このことにより、図41中の矢印が示すように、標的物質を含有した流体をSOI層2104の孔2105および空領域2108を通して流すことが可能になる。また、孔の側壁にあらかじめ流体中の標的物質としての抗体と特異的に吸着する抗原を担持しておき、二つの光導波路2107の一方から検出に用いる光を伝播させてもう一方の光導波路を伝播してくる光を測定する。たとえば、抗体が抗原と吸着するときとしないときの測定光のスペクトルから標的物質を検出することができる。

【0251】

また、図40、図41の構成に流体を流すための流路2302および流体の漏れを防止するためのOリング2301を具備した構成が図42、図43に示すものである。図中にx,y,z座標を定義する。図42は鳥瞰図であり、光導波路2107を含むxz平面に平行な面における断面図が図43である。このような構成にすることにより、標的物質を含有した流体をフォトニック結晶の領域と空領域2108に局所的に流すことができ、効率のよい検出を行うことができる。

【0252】

【実施例4】

本発明のセンサのまた別の実施例を図44および図45に示す。図中にx,y,z座標を定義する。図44は本実施例の鳥瞰図であり、フォトニック結晶の領域を含むyz平面に平行な面における断面図が図45である。2501は、幅約1マイクロメートルの溝2503に挟まれた幅約5マイクロメートルの二つの光導波路2504と、二つの光導波路2504の間の領域に半径が約110ナノメートルの複数の孔2502が格子定数約400ナノメートルの三角格子状の周期構造を形成するように配列されたフォトニック結晶領域が作製された、厚さ約1マイクロメートルの薄膜である。溝2503および孔2502は薄膜面垂直方向に貫通している。PDMS材料よりなる平面基板を加工して流路としての空領域2506および2508を設けた流路部材2505と2507により薄膜2501を挟むように積層することにより、流路が一体化したセンサを構成することができる。ここでPDMS材料の代わりにSi、SiO₂、などを用いることも可能である。このとき流路部材2505および2507の流路としての空領域2506、2508はその一部が、薄膜2501面垂直方向においてフォトニック結晶部と重なりを有するが、溝2503とは重なりを有さないように構成する。このように構成することにより図45矢印で示すように、流体は漏れることなく流路2506から複数の孔2502を通り流路2508へと流れてゆくことが可能となる。

【0253】

また図46、図47に示すように本実施例において、薄膜2501の代わりにSOI基板2701を用いることによってもセンサを構成することができる。図中にx,y,z座標を定義する。図46は本実施例の鳥瞰図であり、フォトニック結晶の領域を含むyz平面に平行な面における断面図が図47である。2701は基板部分2702、厚さおよそ1マイクロメートルの絶縁層2703、厚さ約200ナノメートルのSOI層2704からなるものであり、電子線リソグラフィおよびドライエッチングなどのプロセスを経てそのSOI層部分に幅約1マイクロメートルの溝2706に挟まれた幅約5マイクロメートルの二つの光導波路2707と、これら二つの光導波路2707の間の約100マイクロメートル×100マイクロメートルの領域に格子定数約400ナノメートル、孔半径約110ナノメートルの複数の孔2705が2次元面内三角格子状に周期的に配列するように作製されたものである。この周期的に配列された複数の孔2705からなる周期構造はフォトニック結晶として機能する。また、絶縁層2703と基板部分2702のうち、2701のフォトニック結晶が作製された領域と2701面垂直方向において重なる領域を、基板裏面からドライエッチングを用いて除去することにより空領域2708を設け、SOI層2704に作製されたフォトニック結晶の複数の孔2705と空領域2708は空間的につながり、2701は面に垂直方向に貫通されていることになる。このような構成を形成するにあたり、HF(フッ酸)によりエッチングすることにより絶縁層に空領域を形成しても良い。空領域2708は流路の一部として機能する。このような構成にすることにより、標的物質を含有する流体は、流路2506から複数の孔2705、空領域2708を通り、流路2508へと流れることが可能となる。またこのとき流路2506の一部がSOI基板2701面垂直方向においてフォトニック結晶部分とは重なりを有するが溝2706とは重なりを有さず、流路2508が空領域と重なりを有するように流路部材2505および2507とSOI基板2701を積層することにより、標的物質を含有する流体は流路2506から流路2507へと漏れることなく流れることが可能となる。

【0254】

光導波路中を伝播する光を用いた標的物質の検出方法は実施例3に同じである。

【0255】

【実施例5】

図48、図49に示すものは、実施例4におけるSOI基板2701のドライエッチングを用いて作製した空領域2708を、異方性エッチングにより作製した空領域2901とすることにより、本発明のセンサの実施例を構成したものである。この場合、流路部材2507に設けられた流路としての空領域2508の一部がSOI基板2701の空領域2901と、SOI基板2701面垂直方向において重なりを有するように構成する。図中にx,y,z座標を定義する。図48は本実施例の鳥瞰図であり、フォトニック結晶の領域を含むyz平面に平行な面における断面図が図49である。

【0256】

またさらに図50、図51に示すように、KOH/TMAHを用い異方性エッチングにより流路3102、3104を作製した3101、3103を流路部材とすることができる。図中にx,y,z座標を定義する。図50は本実施例の鳥瞰図であり、フォトニック結晶の領域を含むyz平面に平行な面における断面図が図51である。異方性エッチングにより図に示すような斜面を有する空領域2901、3102、3104などを形成する場合、例えばSOI基板2701の面に平行な面として(100)面を用い、形成される斜面は{111}面となる。

【0257】

光導波路中を伝播する光を用いた標的物質の検出方法は実施例3に同じである。

【0258】

【実施例6】

図52および図53に本発明におけるセンサの実施例を示す。図中にx,y,z座標を定義する。図52は本実施例の鳥瞰図であり、フォトニック結晶の領域を含むyz平面に平行な面における断面図が図53である。SOI基板3301は基板部分3302、厚さおよそ1マイクロメートルのSiO₂からなる絶縁層3303、厚さ約220ナノメートルのSOI層3304からなるものであり、電子線リソグラフィおよびドライエッチングなどのプロセスを経てそのSOI層3304に幅約1マイクロメートルの溝3307に挟まれた幅約5マイクロメートルの二つの光導

波路3306と、SOI層3304および絶縁層3303にSOI基板3301面垂直方向につながった半径約110ナノメートルの複数の孔を、二つの光導波路3306の間の約100マイクロメートル×100マイクロメートルの領域に格子定数約400ナノメートルで2次元面内三角格子状に周期的に配列するように作製したものである。この周期的に配列された複数の孔3305からなる周期構造はフォトニック結晶として機能する。また、基板部分3302のうち、SOI基板3301のフォトニック結晶が作製された領域とSOI基板3301の面垂直方向において重なる領域を、基板裏面からドライエッチングを用いて除去することにより空領域3308を設け、SOI層3304と絶縁層3303に作製されたフォトニック結晶の複数の孔3305と空領域3308は空間的につながり、SOI基板3301は面に垂直方向に貫通されていることになる。空領域3308は流路の一部として機能する。このことにより、図53中の矢印が示すように、標的物質を含有した流体をSOI層3304および絶縁層3303の孔3305および空領域3308を通して流すことが可能になる。SOI基板3301をその面に垂直方向に挟むように流路部材2505と2506を積層する。流路2506の一部がフォトニック結晶の領域と基板面に垂直な方向において重なりを有し溝3306と重なりを有さないように、流路2508の一部が空領域3308と重なりを有するように、流路部材2505と2507およびSOI基板3301を積層する構成とすることにより、標的物質を含有する流体は漏れることなく、流路2506から複数の孔3305および空領域3308を通り、流路2508へと流れることが可能となる。

【0259】

光導波路中を伝播する光を用いた標的物質の検出方法は実施例3と同じである。

【図面の簡単な説明】

【0260】

【図1】バンド構造の例を表す図である。

【図2】透過率を表すグラフである。

【図3】フォトニック結晶構造を示す図である。

【図4】結合物質とフォトニック結晶の形態を示す図である。

【図5】フォトニック結晶の構造材に結合物質を付着させて被検査液を流したときの構造材の表面の様子を示した図である。

【図6】一次元の周期構造の例を表す図である。

【図7】三次元の周期構造の例を表す図である。

【図8】二次元の周期構造の例を表す図である。

【図9】周期的に孔が形成されている二次元フォトニック結晶。

【図10】フォトニック結晶構造への結合物質の付与を示す図

【図11】透過光検出方法を示す図

【図12】欠陥を含むフォトニック結晶構造

【図13】欠陥を含むフォトニック結晶構造

【図14】欠陥を含むフォトニック結晶構造

【図15】欠陥を含むフォトニック結晶に光を導入する様子を示す図

【図16】欠陥を含むフォトニック結晶の透過スペクトル

【図17】結合物質と欠陥を含むフォトニック結晶の形態を示す図

【図18】欠陥を含むフォトニック結晶における標的物質の検出方法

【図19】結合物質による標的物質の捕獲の有無による共鳴付近の透過スペクトルの変化

【図20】入射光の進路変化を検出する方法を示す図

【図21】出射面を円形にした場合を示す図

【図22】フォトニック結晶界面での光のエネルギーの進行を示す図

【図23】スーパープリズム効果が発生する場合のフォトニック結晶界面での光のエネルギーの進行を示す図

【図24】実施形態A-1に用いる構成を表す図である。

【図25】実施形態A-1のセンサの構成を表す図である。

【図26】実施形態A-2のセンサの構成を表す図である。

【図27】実施形態A-3のセンサの構成を表す図である。

- 【図28】実施形態C-1に用いる構成を表す図である。
- 【図29】実施形態C-1のセンサの構成を表す図である。
- 【図30】実施形態C-2のセンサの構成を表す図である。
- 【図31】実施形態Dのセンサの構成を表す図である。
- 【図32】実施形態Dのセンサの構成を表す図である。
- 【図33】実施形態Eのセンサの構成を表す図である。
- 【図34】フォトニック結晶ファイバの構成を表す図である。
- 【図35】フォトニック結晶ファイバを用いたセンサの構成を表す図である。
- 【図36】フォトニック結晶ファイバの別の構成を表す図である。
- 【図37】フォトニック結晶ファイバを用いた別のセンサの構成を表す図である。
- 【図38】実施例1のバイオセンサの構成図
- 【図39】実施例2のバイオセンサの構成図
- 【図40】実施例3のセンサの構成を示す図である。
- 【図41】実施例3のセンサの構成を示す断面図である。
- 【図42】実施例3のセンサの構成を示す図である。
- 【図43】実施例3のセンサの構成を示す断面図である。
- 【図44】実施例4のセンサの構成を示す図である。
- 【図45】実施例4のセンサの構成を示す断面図である。
- 【図46】実施例4のセンサの構成を示す図である。
- 【図47】実施例4のセンサの構成を示す断面図である。
- 【図48】実施例5のセンサの構成を示す図である。
- 【図49】実施例5のセンサの構成を示す断面図である。
- 【図50】実施例5のセンサの構成を示す図である。
- 【図51】実施例5のセンサの構成を示す断面図である。
- 【図52】実施例6のセンサの構成を示す図である。
- 【図53】実施例6のセンサの構成を示す断面図である。
- 【符号の説明】

【0261】

101:一次元周期構造

102:固体部分

103:空構造

201:二次元周期構造

202:固体部分

203:空構造

301:三次元周期構造(=フォトニック結晶)

302:固体部分(=微小スチレン球)

303:空構造(=隙間部分)

401:周期構造(=フォトニック結晶)

402:固体部分

403:空構造

501:センサチップ

502:流路側壁部

503:フォトニック結晶

504:流路

505:絶縁層

601:電磁波照射手段

602:レーザ

603:光学系

604:偏光板

605:レーザ光

606:信号光
607:偏光板
608:フォトダイオード
609:(集光)レンズ
610:レンズ
611:レンズ
701:センサチップ
702:下層部(絶縁層)
703:流路側壁部
704:流路
801:アライメント手段
802:アライメント手段
803:温度制御手段
804:温度コントローラ
901:センサチップ
902:絶縁層
903:障壁部
904:流路
905:フォトリソグラフィ
906:フォトリソグラフィ
907:フォトリソグラフィ
908:光導波路
909:光導波路
910:隙間
1001:電磁波照射手段
1002:電磁波照射手段
1003:電磁波照射手段
1004:半導体レーザー
1005:半導体レーザー
1006:半導体レーザー
1007:光学系
1008:光学系
1009:光学系
1010:偏光板
1011:偏光板
1012:偏光板
1013:レンズ
1014:レンズ
1015:レンズ
1016:レーザー光
1017:レーザー光
1018:レーザー光
1019:信号光
1020:信号光
1021:信号光
1022:レンズ
1023:レンズ
1024:レンズ
1025:偏光板
1026:偏光板

1027:偏光板
1028:アライメント手段
1029:アライメント手段
1030:アライメント手段
1031:フォトダイオード
1032:フォトダイオード
1033:フォトダイオード
1101:センサチップ
1102:障壁部
1103:流路
1104:フォトニック結晶
1105:フォトニック結晶
1106:フォトニック結晶
1107:電磁波照射手段
1108:波長可変レーザ
1109:ビームスプリッター
1110:ミラー
1111:ビームスプリッター
1112:ミラー
1113:レーザ光
1114:レーザ光
1115:レーザ光
1116:レーザ光
1117:レーザ光
1118:アライメント手段
1119:アライメント手段
1120:アライメント手段
1121:偏光板
1122:偏光板
1123:偏光板
1124:光
1125:光
1126:光
1127:信号光
1128:信号光
1129:信号光
1130:偏光板
1131:偏光板
1132:偏光板
1133:分光器
1134:分光器
1135:分光器
1136:スペクトル検出器
1137:スペクトル検出器
1138:スペクトル検出器
1139:光導波路
1140:光導波路
1141:隙間
1142:レンズ
1143:レンズ

1144: レンズ
1145: レンズ
1146: レンズ
1147: レンズ
1148: レンズ
1149: レンズ
1150: レンズ
1201: センサチップ
1202: 流路側壁部
1203: 流路
1204: フォトニック結晶
1205: フォトニック結晶
1206: フォトニック結晶
1207: 電磁波照射手段
1208: 波長可変レーザ
1209: レーザ光
1210: アライメント手段
1211: 偏光板
1212: レーザ光
1213: 信号光
1214: 偏光板
1215: スペクトル検出器
1216: 流体の流れる方向
1217: レンズ
1218: レンズ
1219: レンズ
1220: 光導波路
1221: 光導波路
1301: センサチップ
1302: 流路側壁部
1303: 流路
1304: フォトニック結晶
1305: フォトニック結晶
1306: フォトニック結晶
1307: 広帯域発光ダイオード
1308: 光
1309: 光
1310: ハーフミラー
1311: 偏光板
1312: ミラー
1313: 偏光板
1314: 光
1315: 信号光
1316: 偏光板
1317: スペクトル検出器
1318: 偏光板
1319: 信号光
1320: スペクトル検出器
1321: レンズ
1322: レンズ

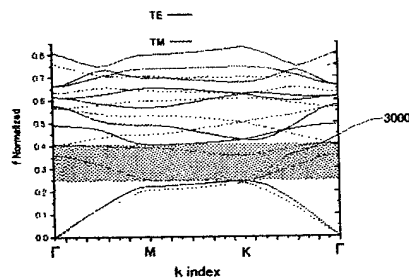
1323: レンズ
1324: レンズ
1325: 光学系
1326: 電磁波照射手段
1327: レンズ
1328: レンズ
1401: 絶縁層
1402: 流路側壁部
1403: 流路
1404: 流路
1405: 流路
1406: フォトニック結晶
1407: フォトニック結晶
1408: フォトニック結晶
1409: フォトニック結晶
1410: フォトニック結晶
1411: フォトニック結晶
1412: フォトニック結晶
1413: フォトニック結晶
1414: フォトニック結晶
1415: 波長可変レーザ
1416: ビームシェイプパー
1417: レーザ光
1418: ビームスプリッター
1419: ビームスプリッター
1420: ミラー
1421: アライメント手段
1422: 偏光板
1423: 光
1424: 光
1425: 光
1426: 信号光
1427: 信号光
1428: 信号光
1429: 偏光板
1430: スペクトル検出器
1431: センサチップ
1432: 基板
1433: 電磁波照射手段
1434: センサチップ
1501: フォトニック結晶ファイバ
1502: 固体部分
1503: 孔
1504: コア部
1601: 孔が存在する領域
1602: 流体の流れる方向
1603: 偏波保持シングルモード光ファイバ
1604: レンズ
1605: 導入口
1606: 光

1607:光
1608:信号光
1609:レンズ
1610:偏光板
1611:レンズ
1612:フォトダイオード
1613:曲がり部
1614:曲がり部
1701:フォトリソニック結晶ファイバ
1702:固体部分
1703:孔
1704:コア部
1801:センサチップ
1802:流路側壁部
1803:光を導入する部分
1804:障壁部
1805:流体の流れる方向
1806:偏波保持シングルモードファイバ
1807:偏光板
1808:レンズ
1809:光
1810:レンズ
1811:偏光板
1812:レンズ
1813:信号光
1814:フォトダイオード
1815:溝
2000:バイオセンサの本体パッケージ
2001:フォトリソニック結晶構造
2002:穴
2003:光源
2004:空洞部
2005:信号光検出部
2006:空洞部
2101:SOI基板
2102:基板部分
2103:絶縁層
2104:SOI層
2105:孔
2106:溝
2107:光導波路
2108:空領域
2301:リング
2302:流路
2501:薄膜
2502:孔
2503:溝
2504:光導波路
2505、2507:流路部材
2506、2508:空領域(流路)

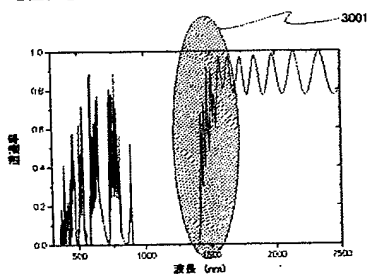
2701: S O I 基板
2702: 基板部分
2703: 絶縁層
2704: S O I 層
2705: 孔
2706: 溝
2708: 空領域
2901: 空領域
3000: バンドギャップ
3001: バンド端
3102、3104: 空領域(流路)
3101、3103: 流路部材
3200: バイオセンサユニット
3201: フォトニック結晶
3202: 外部ユニット
3203: 光照射手段
3204: 信号光検出手段
3205: 凸構造
3206: 凹構造
3301: S O I 基板
3302: 基板部分
3303: 絶縁層
3304: S O I 層
3305: 複数の孔
3306: 光導波路
3307: 溝
3308: 空領域
3401: フォトニック結晶
3402: 光照射手段(=光源)
3403: 透過光
3404: (信号光)検出器
3501: フォトニック結晶
3502: 欠陥
3503: (入射)光
3504: 透過光
3505: 反射光
3600: フォトニック結晶
3601: 構造材
3602: 孔
3701: 結合物質
3801: 欠陥部の柱状構造体(太い)
3901: 欠陥部の柱状構造体(細い)
4001: 柱状構造の欠損
4100: フォトニック結晶
4101: 構造材(=柱状構造体)
4102: 空構造
4201: 結合物質
4301: 被検査液
4302: 標的物質
4401: フォトニック結晶構造(欠陥あり)

4402:光源
 4403:透過光
 4405:反射光
 4501:フォトニック結晶構造
 4502:光源
 4504:検出器
 4602:入射面
 4604:光路(標的物質の付着なし)
 4605:光路(標的物質の付着あり)
 4606:出射面
 4701:出射面(円形)
 4801:境界面の方向
 4802、4807、4901、4904:入射光の波数ベクトル
 4803:等エネルギー面
 4804:ベクトルの入射面に平行な成分
 4805、4809、4902、4905:交点
 4806、4810、4903、4906:フォトニック結晶中の光のエネルギーの進行方向
 4808:境界面方向に平行な成分

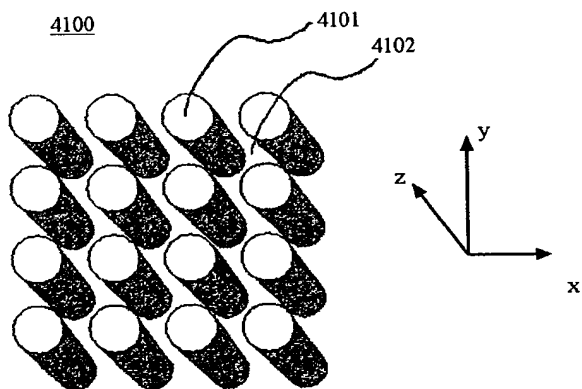
【図1】



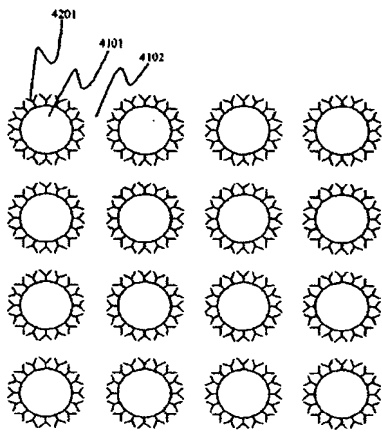
【図2】



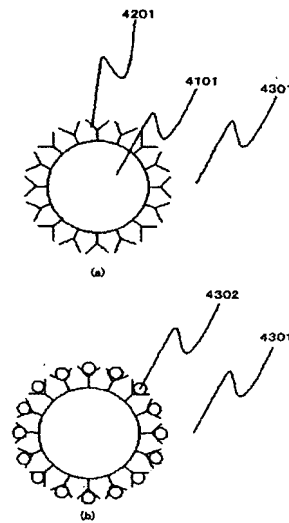
【図3】



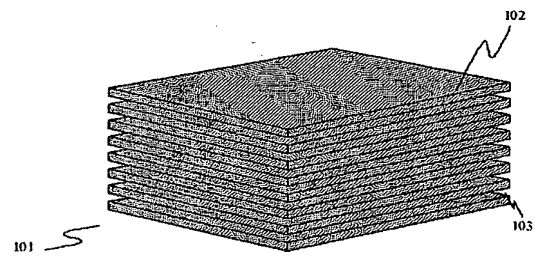
【図4】



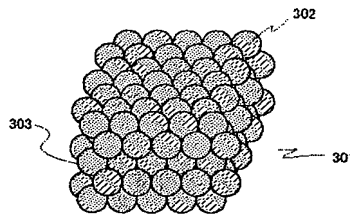
【図5】



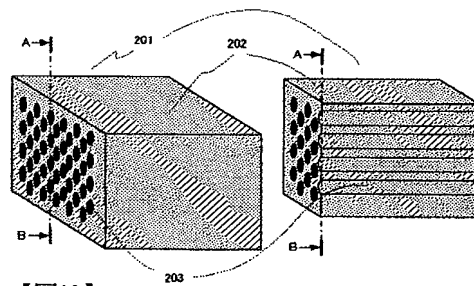
【図6】



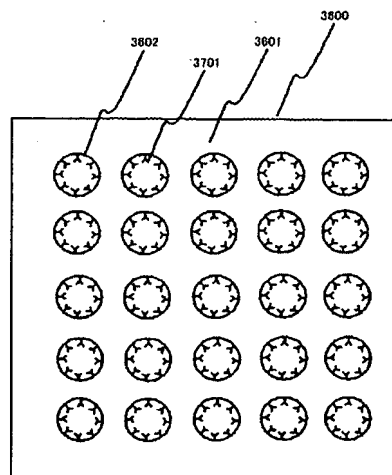
【図7】



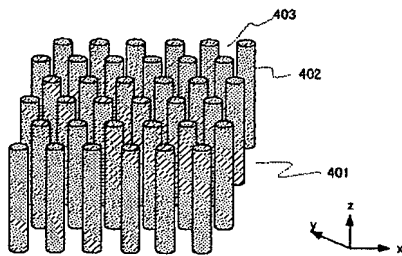
【図9】



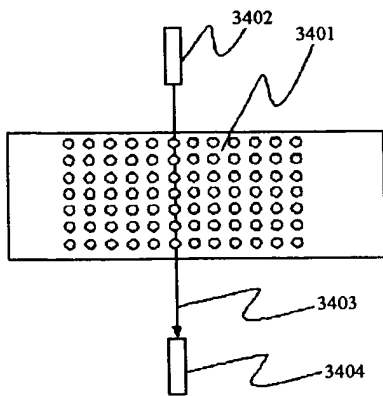
【図10】



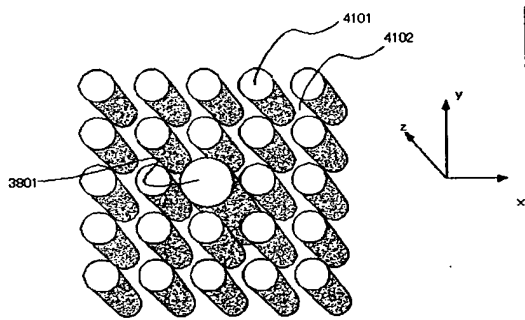
【図8】



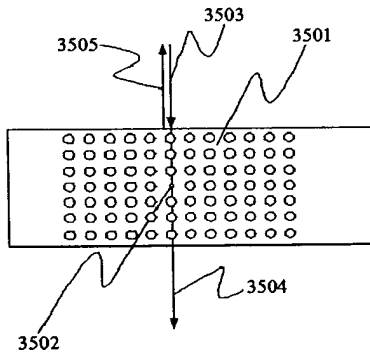
【図11】



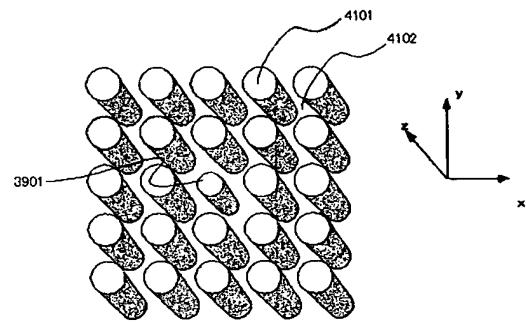
【図12】



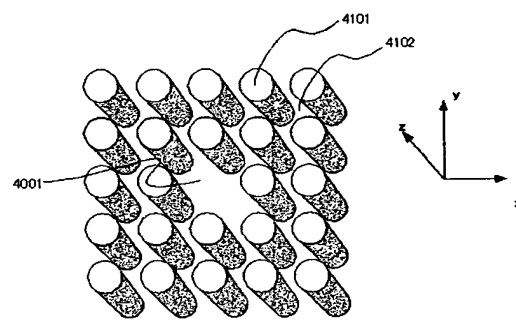
【図15】



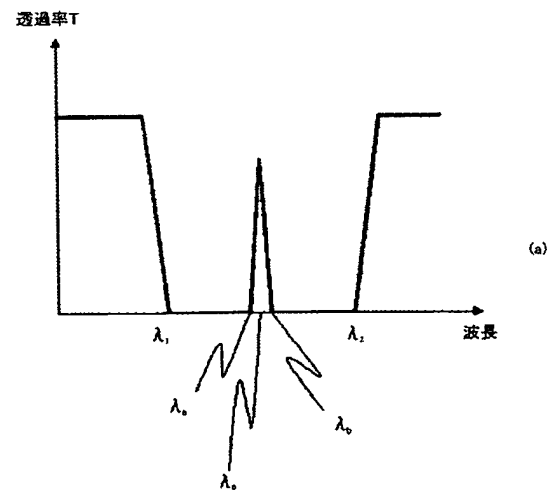
【図13】



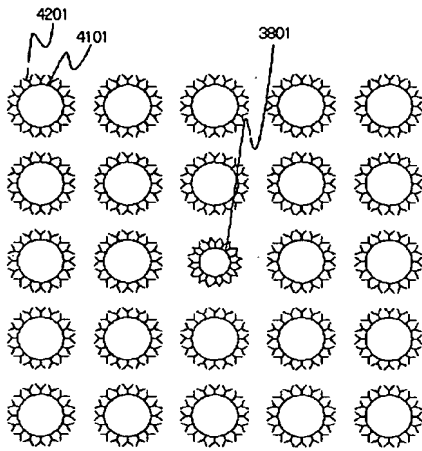
【図14】



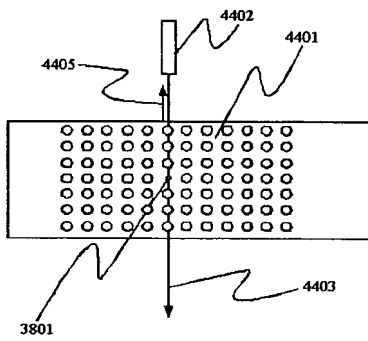
【図16】



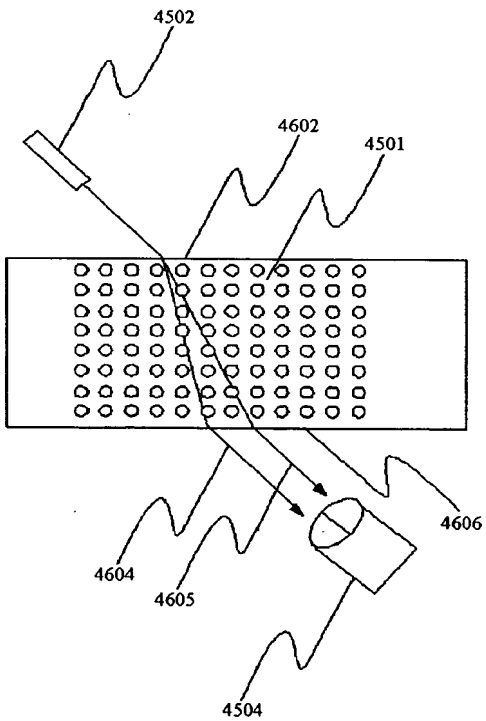
【図17】



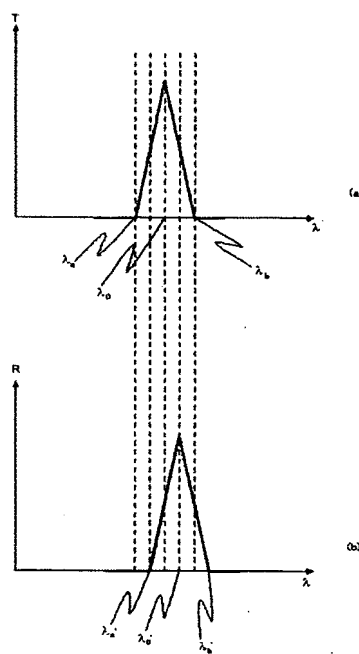
【図18】



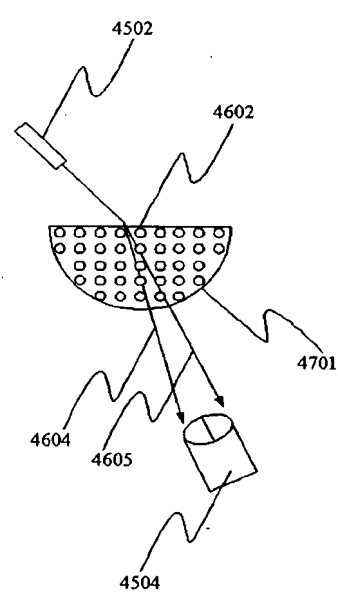
【図20】



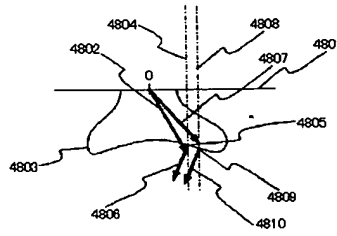
【図19】



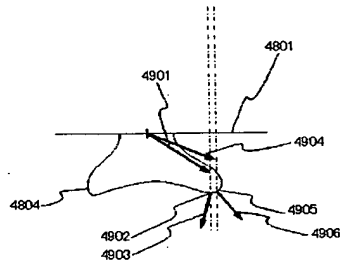
【図21】



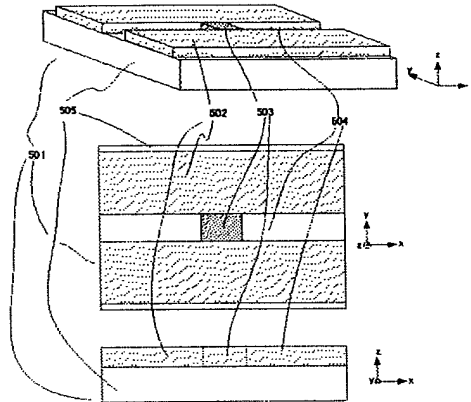
【図22】



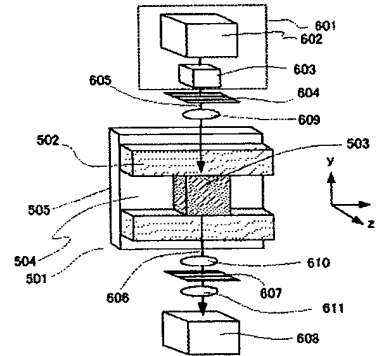
【図23】



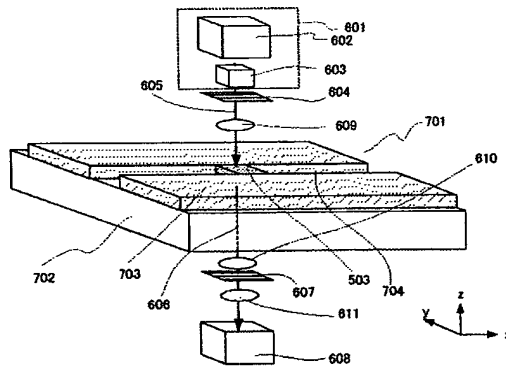
【図24】



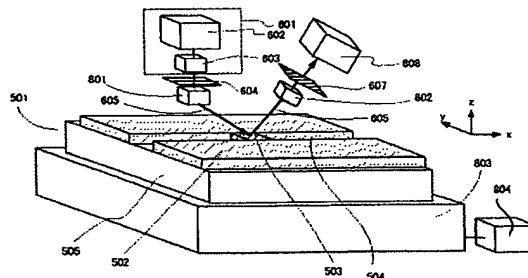
【図25】



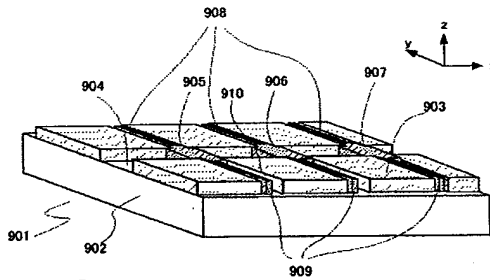
【図26】



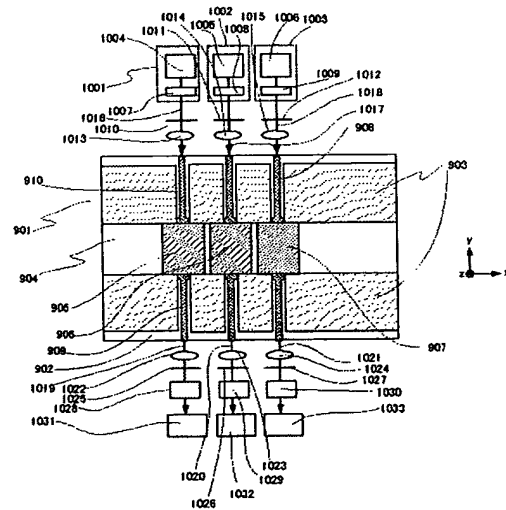
【図27】



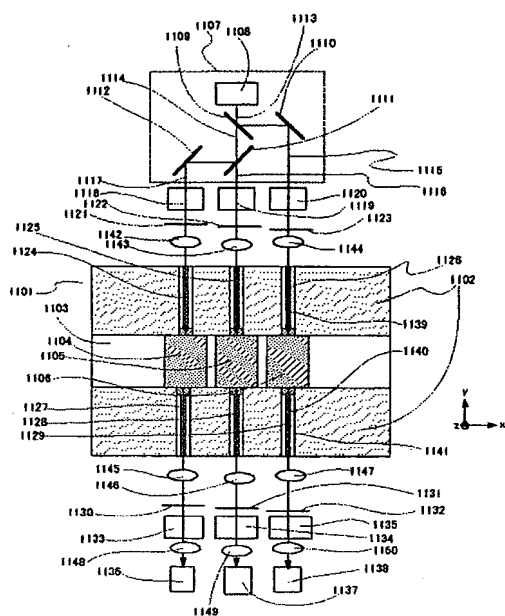
【図28】



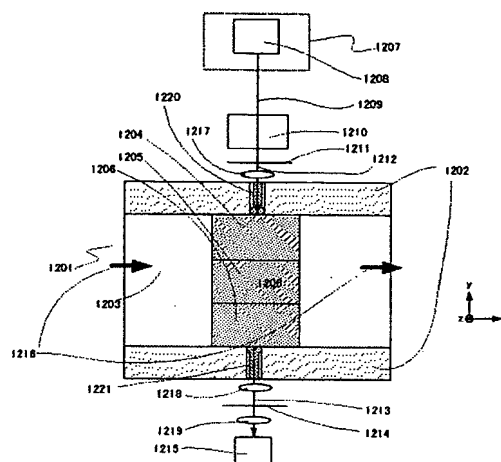
【図29】



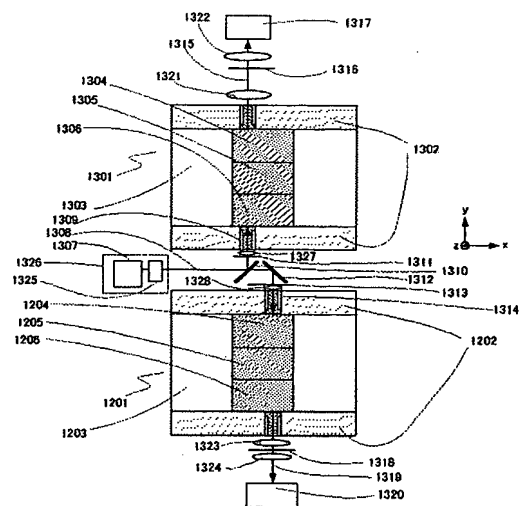
【图30】



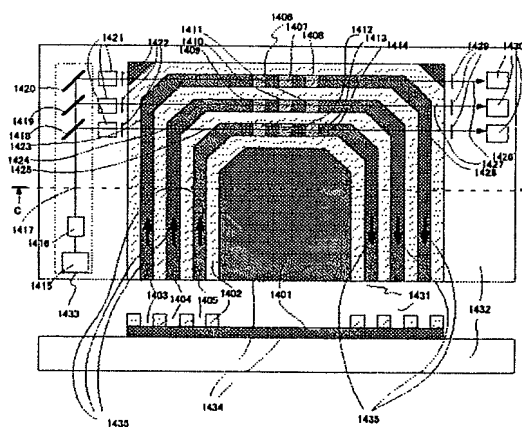
【図31】



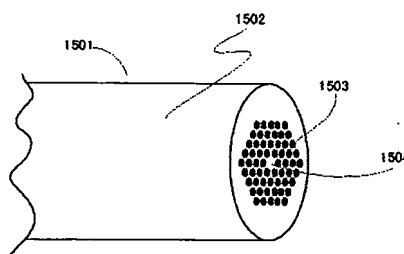
【图32】



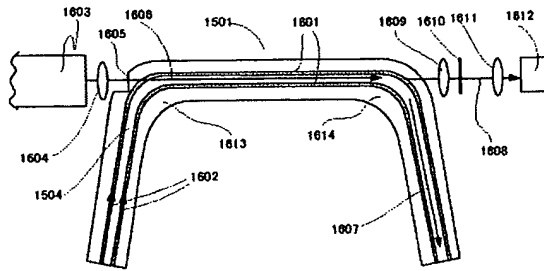
【図33】



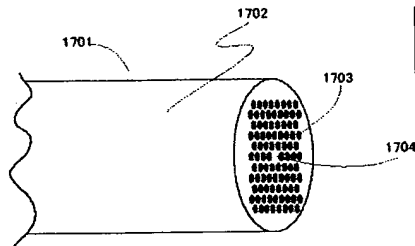
【图34】



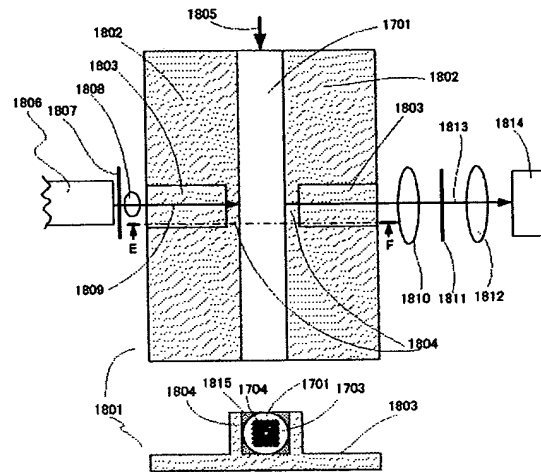
【図35】



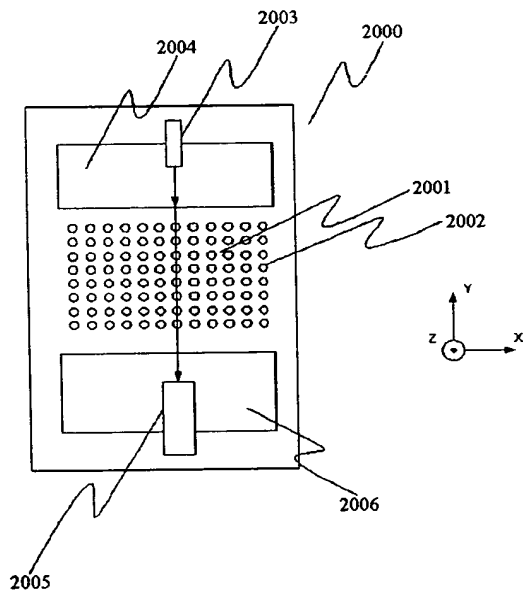
【図36】



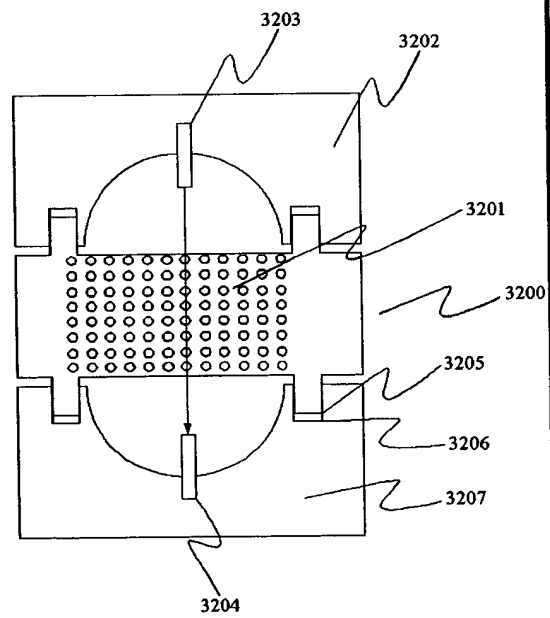
【図37】



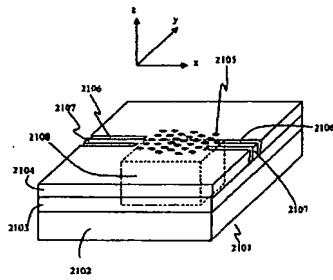
【図38】



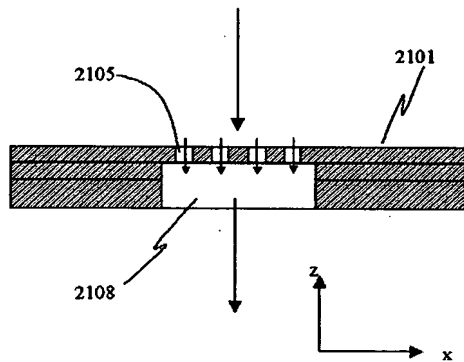
【図39】



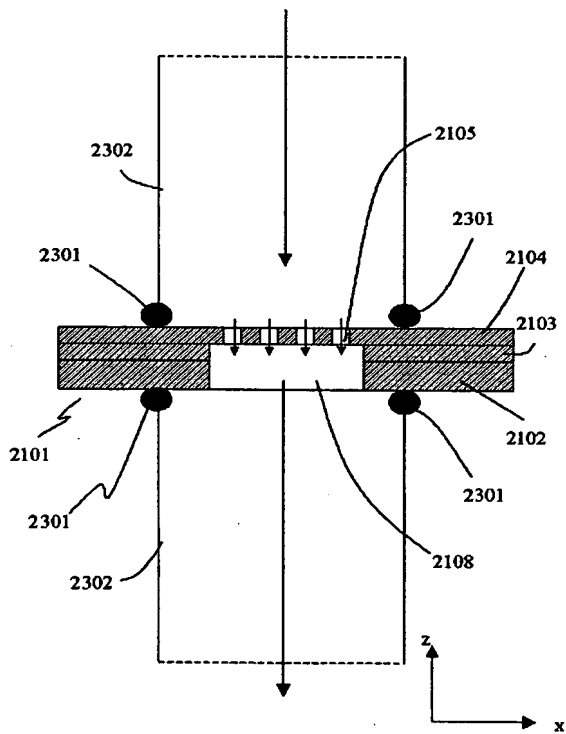
【図40】



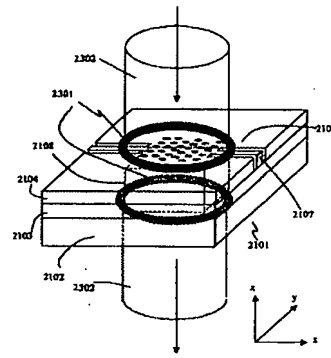
【図41】



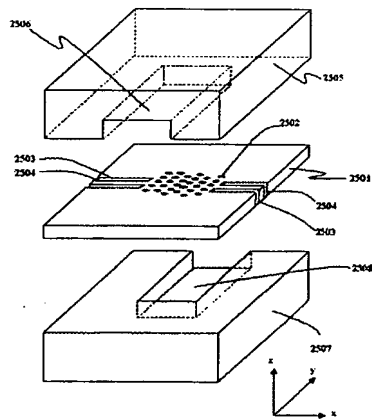
【図43】



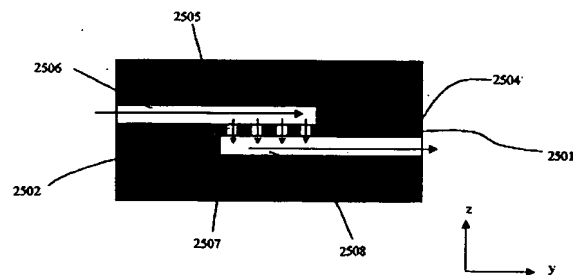
【図42】



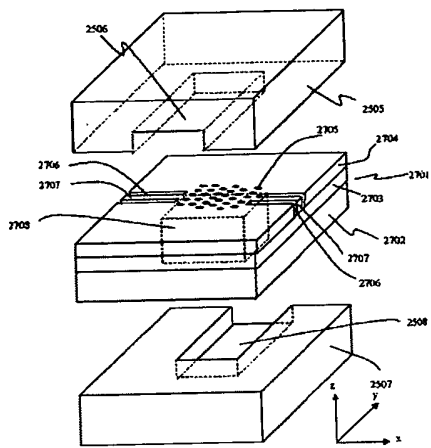
【図44】



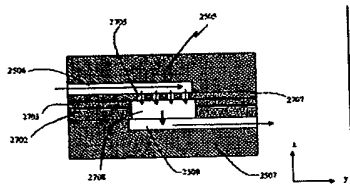
【図45】



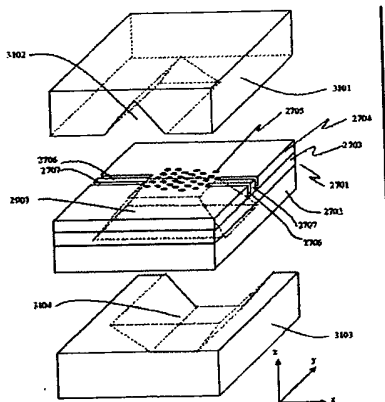
【図46】



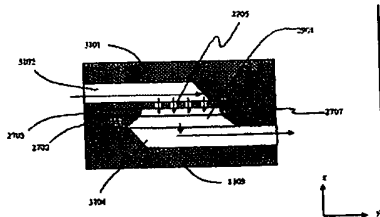
【図47】



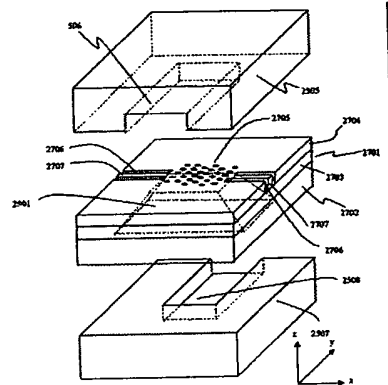
【図50】



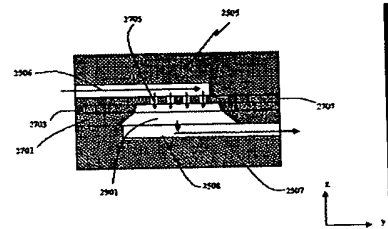
【図51】



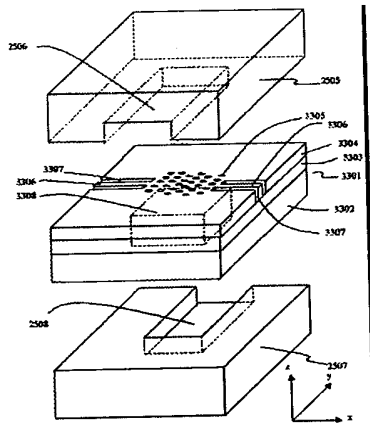
【図48】



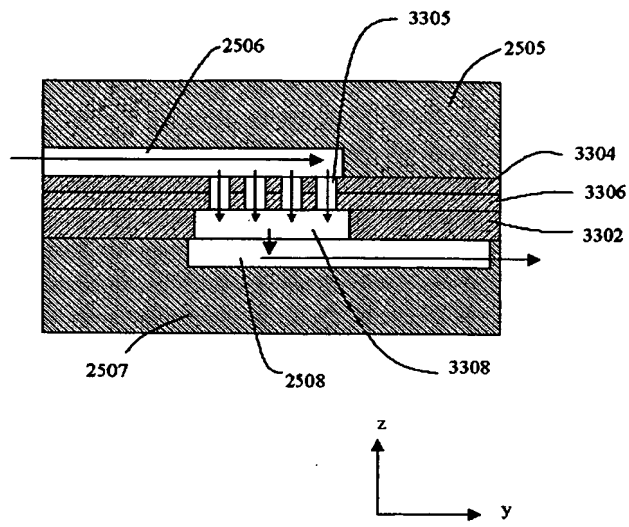
【図49】



【図52】



【図53】



(51)Int.Cl.⁷
// G 0 1 N 33/543

F I
G 0 1 N 33/543 5 9 5

テーマコード (参考)

(72)発明者 今村 剛士
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 山▲崎▼ 剛生
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 矢野 亨治
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 塩塚 秀則
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 尾内 敏彦
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

(72)発明者 黒田 亮
東京都大田区下丸子3丁目30番2号 キヤノン株式会社内

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB01 BB04 BB05 BB13 CC04 CC06 CC17 CC19 DD12
DD16 EE01 EE02 EE04 EE12 GG01 GG03 GG04 GG09 HH01
HH02 HH03 JJ11 JJ13 JJ17 JJ19 JJ22 KK01 KK03 KK04
LL01 PP04